



TUGAS AKHIR - SS141501

**ANALISIS *SURVIVAL* PADA PASIEN KANKER SERVIKS
DI RSUD DR. SOETOMO SURABAYA MENGGUNAKAN
MODEL COX STRATIFIKASI**

KURNIA DWI INAYATI
NRP 1311 100 054

Dosen Pembimbing
Santi Wulan Purnami, M.Si, Ph.D

Program Studi S1 Statistika
Fakultas Matematika Dan Ilmu Pengetahuan Alam
Institut Teknologi Sepuluh Nopember
Surabaya 2015



FINAL PROJECT - SS141501

SURVIVAL ANALYSIS OF CERVICAL CANCER PATIENTS AT DR.SOETOMO HOSPITAL SURABAYA USING STRATIFIED COX MODEL

KURNIA DWI INAYATI
NRP 1311 100 054

Supervisor
Santi Wulan Purnami, M.Si, Ph.D

Undergraduate Programme of Statistics
Faculty of Mathematics and Natural Sciences
Institut Teknologi Sepuluh Nopember
Surabaya 2015

LEMBAR PENGESAHAN

**ANALISIS *SURVIVAL* PADA PASIEN KANKER SERVIKS
DI RSUD DR. SOETOMO SURABAYA MENGGUNAKAN
MODEL COX STRATIFIKASI**

TUGAS AKHIR

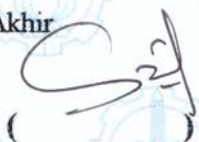
Diajukan Untuk Memenuhi Salah Satu Syarat Kelulusan
Program Studi S-1 Jurusan Statistika
Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam
Institut Teknologi Sepuluh Nopember

Oleh :


KURNIA DWI INAYATI
NRP. 1311 100 054

Disetujui oleh Pembimbing Tugas Akhir

Santi Wulan Purnami, M.Si, Ph.D.
NIP : 19720923 199803 2 001



Mengetahui,
Ketua Jurusan Statistika FMIPA-ITS



DR. Muhammad Mashuri, M.T.
NIP 19620408 198701 1 001

Surabaya, Juli 2015

ANALISIS SURVIVAL PADA PASIEN KANKER SERVIKS DI RSUD DR. SOETOMO SURABAYA MENGGUNAKAN MODEL COX STRATIFIKASI

Nama Mahasiswa : Kurnia Dwi Inayati

NRP : 1311 100 054

Jurusan : Statistika FMIPA-ITS

Dosen pembimbing : Santi Wulan Purnami, M.Si, Ph.D

ABSTRAK

Kanker serviks adalah salah satu kanker yang menempati peringkat teratas penyebab kematian perempuan di seluruh dunia termasuk Indonesia. Tingginya angka kematian disebabkan karena rendahnya kesadaran perempuan melakukan deteksi dini. Sebagian besar pasien kanker serviks datang ke rumah sakit sudah dalam stadium lanjut. Akibatnya pengobatan kanker serviks menjadi lebih sulit dan hasilnya tidak memuaskan, bahkan cenderung mempercepat kematian. Salah satu parameter yang dapat digunakan untuk menilai keberhasilan pengobatan adalah probabilitas ketahanan hidup. Penelitian ini mengangkat permasalahan ketahanan hidup pasien kanker serviks di RSUD Dr. Soetomo Surabaya menggunakan model cox stratifikasi yang didasarkan pada enam faktor yaitu usia, stadium, jenis pengobatan, penyakit penyerta, komplikasi, dan status anemia. Model cox stratifikasi digunakan karena terdapat satu variabel independen yang tidak memenuhi asumsi proportional hazard, yaitu stadium. Hasil penelitian menunjukkan, berdasarkan uji Log Rank terdapat perbedaan kurva survival pada berbagai stadium, jenis pengobatan dan komplikasi. Dari hasil model cox stratifikasi diperoleh faktor yang berpengaruh signifikan yaitu komplikasi dengan nilai hazard ratio sebesar 7,839. Artinya pasien kanker serviks yang mengalami komplikasi memiliki resiko untuk meninggal 7,839 kali lebih besar dari pasien yang tidak mengalami komplikasi. Sementara pada kurva adjusted survival menunjukkan bahwa stadium IV memiliki probabilitas ketahanan hidup paling rendah.

Kata Kunci : kanker serviks, ketahanan hidup, model cox stratifikasi, hazard ratio, kurva adjusted survival

(Halaman ini sengaja dikosongkan)

SURVIVAL ANALYSIS OF CERVICAL CANCER PATIENTS AT DR.SOETOMO HOSPITAL SURABAYA USING STRATIFIED COX MODEL

Name : Kurnia Dwi Inayati
NRP : 1311 100 054
Department : Statistika FMIPA-ITS
Supervisor : Santi Wulan Purnami, M.Si, Ph.D

ABSTRACT

Cervical cancer is one type of cancer that mostly cause of the women death around the world including Indonesia. The high mortality rate because of the low awareness of women to do early detection. Most cervical cancer patients come to the hospital already in an advanced stage. As a result, the treatment of cervical cancer becomes more difficult and the results are not satisfactory, and even can increase the death's risk. One of the parameters that can be used to assess the success of treatment is the probability of survival. This study raises the issue of survival patients with cervical cancer at Hospital Dr. Soetomo using cox stratification model based on six factors such age, stage, type of treatment, secondary disease, complications, and anemia status. Cox stratification model is used because there is one independent variable that does not satisfy the proportional hazards assumption, that is stage. The results show, based on the Log Rank test there is a difference in the survival curves of various stages, type of treatment and complications. From the stratified cox model results obtained significant factor that is a complication with the value of hazard ratio of 7.839. It means that cervical cancer patients who experience complications are at risk of dying 7.839 times greater than patients who did not experience complications. While the adjusted survival curves showed that stage IV had the lowest probability of survival.

Key Words : *cervical cancer, survival probability, cox stratified model, hazard ratio, adjusted survival curve*

(Halaman ini sengaja dikosongkan)

KATA PENGANTAR

Puji syukur kehadiran Allah SWT atas segala limpahan rahmat serta hidayah-Nya, sehingga penulis dapat menyelesaikan Tugas Akhir dengan judul

“ANALISIS *SURVIVAL* PADA PASIEN KANKER SERVIKS DI RSUD DR. SOETOMO SURABAYA MENGGUNAKAN MODEL COX STRATIFIKASI”

Penulis menyadari bahwa keberhasilan penyusunan Tugas Akhir ini tidak terlepas dari peran banyak pihak yang memberikan bantuan baik moril maupun material. Oleh karena itu penulis ingin menyampaikan ucapan terimakasih yang tiada hingganya kepada.

1. Bapak Dr. Muhammad Mashuri, M.T selaku Ketua Jurusan Statistika yang telah memberikan banyak fasilitas, sarana dan prasarana sehingga membantu penyelesaian Tugas Akhir ini.
2. Ibu Santi Wulan Purnami, M.Si, Ph.D selaku dosen pembimbing yang telah banyak meluangkan waktu untuk membimbing dan mengarahkan penulis selama menyusun Tugas Akhir.
3. Ibu Ir. Sri Pingit Wulandari, M.Si dan Bapak Dr. Purhadi, M.Sc selaku dosen penguji yang telah memberikan kritik dan saran.
4. Ibu Dra. Lucia Aridinanti, M.T selaku Ketua Program Studi S1 Statistika ITS yang membantu secara administrasi dalam proses penyusunan Tugas Akhir.
5. Ibu Ir. Sri Pingit Wulandari, M.Si. selaku dosen wali selama masa perkuliahan yang telah banyak memberikan saran dan arahan dalam proses belajar di Jurusan Statistika ITS.
6. Seluruh dosen dan karyawan di lingkungan Jurusan Statistika ITS yang telah memberikan banyak ilmu, pengalaman dan bantuan kepada penulis selama menempuh proses perkuliahan.
7. Mama dan bapak tercinta, yang menjadi tujuan utama dalam setiap cita-citaku, Mbak Nisa, Dek Izza, Dek Aan beserta

keluarga besar yang tak henti-hentinya memberikan dukungan, semangat, dan doa untuk kesuksesan penulis.

8. Mas Irawan yang menjadi motivator hidup untuk terus maju, menatap masa depan.
9. Sahabat terbaik “pejuang statistik”, yang selalu mendukung dan berbagi suka maupun duka selama menjalani masa perkuliahan, dan juga selalu memberikan doa dan semangat bagi penulis.
10. Rekan seperjuangan dari Lab. Lingkungan dan Kesehatan, khususnya “Tim Dr. Soetomo”, Mbak Nariza dan Mbak Holis yang tak kenal lelah mengentri data di rumah sakit selama hampir dua bulan dan senantiasa berbagi semangat dan candaan.
11. Semua sahabat dan teman-teman Statistika ITS angkatan 2011 yang sama-sama merasakan pahit manis kehidupan mahasiswa akhir.
12. Semua pihak yang telah memberikan bantuan maupun dukungan yang tidak dapat disebutkan satu persatu dalam penyusunan Tugas Akhir ini.

Penulis menyadari masih terdapat banyak kekurangan dan ketidaksempurnaan dalam Tugas Akhir ini. Besar harapan penulis untuk mendapatkan kritik dan saran yang membangun guna perbaikan di masa mendatang sehingga hasil dari Tugas Akhir ini memberikan manfaat bagi semua pihak yang terkait.

Surabaya, Juli 2015

Penulis

DAFTAR ISI

	Halaman
HALAMAN JUDUL	ii
LEMBAR PENGESAHAN	iv
ABSTRAK	v
ABSTRACT	vii
KATA PENGANTAR	ix
DAFTAR ISI	xi
DAFTAR TABEL	xv
DAFTAR GAMBAR	xvii
DAFTAR LAMPIRAN	xix
BAB I PENDAHULUAN	1
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Perumusan Masalah	4
1.3 Tujuan Penelitian	4
1.4 Manfaat	5
1.4 Batasan Masalah	5
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	7
2.1 Analisis <i>Survival</i>	7
2.1.1 Fungsi <i>Survival</i> dan Fungsi <i>Hazard</i>	9
2.1.2 Kurva <i>Survival</i> Kaplan Meier.....	11
2.1.3 Uji Log Rank	11
2.2 Asumsi <i>Proportional Hazard</i>	12
2.3 Model Cox <i>Proportional Hazard</i>	15
2.4 Model Cox Stratifikasi.....	16
2.4.1 Pengujian Interaksi Pada Model Cox Stratifikasi..	17
2.4.2 Model Cox Stratifikasi tanpa Interaksi.....	17
2.4.3 Model Cox Stratifikasi dengan Interaksi	22
2.5 Kurva <i>Adjusted Survival</i>	23
2.6 Kanker Serviks	24
2.6.1 Pembagian Tingkat Keganasan Kanker Serviks....	25
2.6.2 Faktor Prognosis dan Ketahanan Hidup Kanker Serviks	26
2.7 Penelitian Sebelumnya	26

BAB III METODOLOGI PENELITIAN	27
3.1 Sumber Data.....	27
3.2 Variabel Penelitian.....	27
3.3 Metode Analisis Data.....	29
BAB IV ANALISIS DAN PEMBAHASAN	33
4.1 Karakteristik Pasien Berdasarkan Waktu <i>Survival</i> dan Faktor-Faktor yang Mempengaruhi Ketahanan Hidup Kanker Serviks	33
4.1.1 Karakteristik Pasien Kanker Serviks Berdasarkan Waktu <i>Survival</i> (T).....	33
4.1.2 Karakteristik Pasien Kanker Serviks Berdasarkan Faktor Usia (X_1)	34
4.1.3 Karakteristik Pasien Kanker Serviks Berdasarkan Faktor Stadium (X_2)	35
4.1.4 Karakteristik Pasien Kanker Serviks Berdasarkan Faktor Jenis Pengobatan (X_3)	36
4.1.5 Karakteristik Pasien Kanker Serviks Berdasarkan Faktor Penyakit Penyerta (X_4).....	38
4.1.6 Karakteristik Pasien Kanker Serviks Berdasarkan Faktor Komplikasi (X_5)	40
4.1.7 Karakteristik Pasien Kanker Serviks Berdasarkan Faktor Status Anemia (X_6)	41
4.2 Kurva <i>Survival</i> Kaplan Meier dan Uji Log Rank.....	42
4.2.1 Karakteristik <i>Survival</i> Kaplan Meier dan Uji Log Rank Pada Faktor Stadium (X_2)	44
4.2.2 Karakteristik <i>Survival</i> Kaplan Meier dan Uji Log Rank Pada Faktor Jenis Pengobatan (X_3).....	45
4.2.3 Karakteristik <i>Survival</i> Kaplan Meier dan Uji Log Rank Pada Faktor Penyakit Penyerta (X_4)	47
4.2.4 Karakteristik <i>Survival</i> Kaplan Meier dan Uji Log Rank Pada Faktor Komplikasi (X_5).....	49
4.2.5 Karakteristik <i>Survival</i> Kaplan Meier dan Uji Log Rank Pada Faktor Status Anemia (X_3).....	51
4.3 Pembentukan Model Cox Stratifikasi	52
4.3.1 Estimasi Parameter dan Pengujian	59

4.3.2 Interpretasi Model Cox Stratifikasi	61
4.3.2 Kurva <i>Adjusted Survival</i>	63
BAB V KESIMPULAN DAN SARAN	65
5.1 Kesimpulan	65
5.2 Saran	66
DAFTAR PUSTAKA	67
LAMPIRAN	71
BIODATA PENULIS	95

(Halaman ini sengaja dikosongkan)

DAFTAR TABEL

	Halaman
Tabel 2.1 Stadium Klinik Kanker Serviks.....	25
Tabel 3.1 Variabel Penelitian	28
Tabel 3.2 Struktur Data Penelitian	29
Tabel 4.1 Statistika Deskriptif Waktu <i>Survival</i> Pasien.....	33
Tabel 4.2 Statistika Deskriptif Usia Pasien	34
Tabel 4.3 Tabulasi Silang Stadium dengan Status Pasien	36
Tabel 4.4 Tabulasi Silang Jenis Pengobatan dengan Status Pasien	38
Tabel 4.5 Tabulasi Silang Penyakit Penyerta dengan Status Pasien	39
Tabel 4.6 Tabulasi Silang Komplikasi dengan Status Pasien...	41
Tabel 4.7 Tabulasi Silang Status Anemia dengan Status Pasien	42
Tabel 4.8 Hasil Uji Log Rank Berdasarkan Stadium.....	45
Tabel 4.9 Hasil Uji Log Rank Berdasarkan Jenis Pengobatan	47
Tabel 4.10 Hasil Uji Log Rank Berdasarkan Penyakit Penyerta.....	48
Tabel 4.11 Hasil Uji Log Rank Berdasarkan Komplikasi	50
Tabel 4.12 Hasil Uji Log Rank Berdasarkan Status Anemia	52
Tabel 4.13 Hasil Uji <i>Goodness Of Fit</i>	57
Tabel 4.14 Hasil Pengujian Interaksi	59
Tabel 4.15 Estimasi Parameter dan Pengujian	59
Tabel 4.16 <i>Hazard Ratio</i> Model Cox Stratifikasi	62

(Halaman ini sengaja dikosongkan)

DAFTAR LAMPIRAN

	Halaman
Lampiran 1 Data Waktu <i>Survival</i> dan Enam Faktor yang diduga Mempengaruhi Ketahanan Hidup Pasien Kanker Serviks di RSUD Dr. Soetomo Surabaya Tahun 2014	71
Lampiran 2 <i>Syntax</i> SAS Membuat Kurva Kaplan Meier Secara Keseluruhan, Berdasarkan Faktor Stadium, Jenis Pengobatan, Penyakit Penyerta, Komplikasi, dan Status Anemia	72
Lampiran 3 <i>Syntax</i> SAS Membuat Plot $\ln[-\ln S(t)]$ Berdasarkan Faktor Stadium, Jenis Pengobatan, Penyakit Penyerta, Komplikasi, dan Status Anemia.....	74
Lampiran 4 <i>Syntax</i> SAS Uji <i>Goodness Of Fit</i>	77
Lampiran 5 <i>Syntax</i> SAS Pemodelan Cox Stratifikasi tanpa Interaksi	77
Lampiran 6 <i>Syntax</i> SAS Pemodelan Cox Stratifikasi dengan Interaksi	78
Lampiran 7 <i>Syntax</i> SAS untuk Pengujian Interaksi Pada Model Cox Stratifikasi.....	79
Lampiran 8 <i>Syntax</i> SAS untuk Membuat Kurva <i>Adjusted Survival</i>	79
Lampiran 9 <i>Output</i> SAS Uji Log Rank Pada Faktor Stadium, Jenis Pengobatan, Penyakit Penyerta, Komplikasi, dan Status Anemia	80
Lampiran 10 <i>Output</i> SAS Estimasi Parameter Model Cox Stratifikasi tanpa Interaksi.....	85
Lampiran 11 <i>Output</i> SAS Estimasi Parameter Model Cox Stratifikasi dengan Interaksi.....	87
Lampiran 12 Simulasi Perhitungan Uji <i>Goodness of Fit</i>	89

(Halaman ini sengaja dikosongkan)

DAFTAR GAMBAR

	Halaman
Gambar 2.1 Ilustrasi Penyebab Penyensoran	8
Gambar 2.2 Ilustrasi Kurva <i>Survival</i> Kaplan Meier	11
Gambar 2.3 Ilustrasi Kurva $\ln[-\ln S(t)]$ dan Plot <i>Observed</i> <i>Versus Expected</i>	13
Gambar 3.1 Tahapan Penelitian	29
Gambar 4.1 Karakteristik Pasien Berdasarkan Stadium	35
Gambar 4.2 Karakteristik Pasien Berdasarkan Jenis Pengobatan	37
Gambar 4.3 Karakteristik Pasien Berdasarkan Penyakit Penyerta	39
Gambar 4.4 Karakteristik Pasien Berdasarkan Komplikasi	40
Gambar 4.5 Karakteristik Pasien Berdasarkan Status Anemia	41
Gambar 4.6 Kurva <i>Survival</i> Kaplan Meier Pasien Kanker Serviks	43
Gambar 4.7 Kurva <i>Survival</i> Kaplan Meier Pasien Kanker Serviks Berdasarkan Stadium	44
Gambar 4.8 Kurva <i>Survival</i> Kaplan Meier Pasien Kanker Serviks Berdasarkan Jenis Pengobatan	46
Gambar 4.9 Kurva <i>Survival</i> Kaplan Meier Pasien Kanker Serviks Berdasarkan Penyakit Penyerta	48
Gambar 4.10 Kurva <i>Survival</i> Kaplan Meier Pasien Kanker Serviks Berdasarkan Komplikasi	49
Gambar 4.11 Kurva <i>Survival</i> Kaplan Meier Pasien Kanker Serviks Berdasarkan Status Anemia	51
Gambar 4.12 Plot $\ln[-\ln S(t)]$ Faktor Stadium	53
Gambar 4.13 Plot $\ln[-\ln S(t)]$ Faktor Jenis Pengobatan	54
Gambar 4.14 Plot $\ln[-\ln S(t)]$ Faktor Penyakit Penyerta	55
Gambar 4.15 Plot $\ln[-\ln S(t)]$ Faktor Komplikasi	56
Gambar 4.16 Plot $\ln[-\ln S(t)]$ Faktor Status Anemia	57

Gambar 4.17 Kurva *Adjusted Survival* Pasien Kanker Serviks
Berdasarkan Variabel Stadium..... 63

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Penyakit kanker merupakan salah satu penyebab kematian utama di seluruh dunia. Pada tahun 2012, sekitar 8,2 juta kematian disebabkan oleh kanker dan lebih dari 65% kematian ini terjadi di negara-negara berkembang (Globocan, 2012). Kanker serviks adalah salah satu kanker yang paling sering diderita oleh perempuan dan menempati peringkat teratas di antara berbagai jenis kanker yang menyebabkan kematian perempuan di seluruh dunia. Setiap tahunnya, lebih dari 270.000 perempuan meninggal karena kanker serviks (WHO, 2013).

Di Indonesia, menurut Prawiroharjo (2010) diantara tumor ganas ginekologi, kanker serviks masih menduduki peringkat pertama. Berdasarkan data Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) tahun 2013, salah satu kanker yang paling sering menyerang perempuan adalah kanker serviks dengan 5.349 kasus (Dinas Kesehatan, 2014). Menurut Yayasan Kanker Indonesia (2013), setiap 1 menit muncul 1 kasus baru dan setiap 2 menit meninggal 1 orang perempuan karena kanker serviks. Artinya, sebanyak 20-25 perempuan meninggal setiap harinya atau setara dengan 600-750 kematian setiap bulannya akibat kanker serviks.

Tingginya jumlah penderita kanker serviks disebabkan karena kurangnya kesadaran perempuan untuk melakukan pencegahan. Padahal kanker serviks merupakan salah satu kanker yang dapat dicegah mengingat dalam proses onkogenesisnya dibutuhkan waktu yang cukup lama sebelum menjadi kanker. Pencegahan kanker serviks dapat dilakukan melalui skrining yang secara efektif dapat mengurangi angka kejadian dan kematian yang berhubungan dengan kanker ini. Skrining adalah salah satu cara untuk menemukan lesi pre kanker dan kanker pada stadium dini (Dwipoyono, 2009). Fakta menunjukkan bahwa angka skrining kanker serviks di Indonesia hanya sekitar 5%, padahal angka yang efektif dalam menurunkan angka kejadian dan angka kematian

karena kanker serviks adalah 85% (Yayasan Kanker Indonesia, 2013).

RSUD Dr. Soetomo sebagai rumah sakit rujukan utama kawasan Indonesia Timur, setiap harinya selalu didiagnosis sekitar sepuluh pasien kanker serviks yang baru dan sebagian besar pasien yang datang sudah masuk stadium lanjut (Jawa Pos National Network, 2014). Apabila kanker serviks ditemukan pada stadium lanjut, pengobatan menjadi lebih sulit, mahal, dan hasil pengobatan tidak memuaskan, bahkan cenderung mempercepat kematian (Dalimartha, 2004).

Menurut Gayatri (2002), salah satu parameter yang dapat digunakan untuk menilai keberhasilan pengobatan kanker serviks adalah probabilitas ketahanan hidup pasien yang dapat diukur selama satu tahun. Selain itu, ahli kedokteran juga menggunakan probabilitas ketahanan hidup untuk memperkirakan lama hidup pasien setelah didiagnosis mengidap kanker serviks. Probabilitas ketahanan hidup pasien satu tahun (*one year survival rate*) pasien kanker serviks adalah 87% (American Cancer Society, 2014).

Berdasarkan penelitian yang telah berkembang didapatkan beberapa faktor yang dapat mempengaruhi ketahanan hidup pasien kanker serviks, diantaranya adalah usia pasien (Gayatri, 2002; Putri, 2008). Menurut Wijayanti (2014), stadium mempengaruhi ketahanan hidup kanker serviks, selain itu anemia dan kelengkapan pengobatan juga merupakan faktor yang mempengaruhi ketahanan hidup penderita kanker serviks (Sirait, Iwan, & Farid, 1997).

Analisis ketahanan hidup (*survival*) adalah analisis mengenai data yang diperoleh dari catatan waktu yang dicapai suatu obyek sampai terjadinya peristiwa tertentu yang disebut sebagai *failure event*. Salah satu metode yang sering digunakan dalam analisis *survival* adalah model *cox proportional hazard* (Kleinbaum & Klein, 2005). Metode ini pertama kali dikenalkan oleh Cox dan respon yang digunakan adalah data yang diperoleh dari perhitungan waktu ketahanan hidup (*survival*) dari suatu peristiwa. Pada model *cox proportional hazard*, variabel independen yang digunakan harus memenuhi asumsi *proportional*

hazard artinya seluruh variabel independen harus konstan sepanjang waktu. Dalam kenyataannya, sering ditemukan kasus bahwa tidak semua variabel independen memenuhi asumsi *proportional hazard*, seperti pada penelitian ini dimana faktor stadium tidak memenuhi asumsi *proportional hazard*. Stadium merupakan salah satu faktor utama yang paling berpengaruh terhadap probabilitas ketahanan hidup (De Vita, Hellman, & Rosenberg, 1997). Oleh karena itu diperlukan metode lain untuk mendapatkan hasil yang lebih baik dalam menganalisis data *survival* tersebut dengan tidak menghilangkan faktor stadium dari pemodelan.

Salah satu metode yang dapat digunakan untuk mengatasi variabel-variabel yang tidak memenuhi asumsi *proportional hazard* adalah model cox stratifikasi. Model cox stratifikasi adalah modifikasi dari model cox *proportional hazard* yang memberikan perhatian atau mengontrol variabel yang tidak memenuhi asumsi *proportional hazard* dengan membuat stratifikasi variabel yang tidak memenuhi asumsi tersebut (Kleinbaum & Klein, 2005)

Analisis *survival* dengan model cox stratifikasi banyak diterapkan di bidang kesehatan, seperti penelitian yang dilakukan oleh Ata dan Tekin (2007) menggunakan model cox stratifikasi pada penyakit kanker paru-paru. Pada kasus penyakit yang sama, Gonzales, Dupuy, & Lopez (2013) meneliti tentang pengaruh vaksin CIMAvax terhadap prognosis pasien. Kemudian Lintang (2013) meneliti tentang kejadian berulang tipe I penyakit stroke dengan model cox stratifikasi. Sementara penelitian tentang kanker serviks masih sering menggunakan model cox *proportional hazard*. Seperti penelitian yang dilakukan oleh Sirait et al. (1997) yaitu tentang ketahanan hidup pasien kanker serviks di Rumah Sakit Dr. Cipto Mangunkusumo Jakarta dan pada kasus yang sama, Putri (2008) melakukan penelitian di RSUD Dr. Soetomo Surabaya.

Berdasarkan permasalahan di atas, maka peneliti tertarik untuk menggunakan model cox stratifikasi pada kasus penyakit

kanker serviks dengan studi kasus pasien kanker serviks yang menjalani rawat inap di RSUD Dr. Soetomo Surabaya.

1.2 Perumusan Masalah

Probabilitas ketahanan hidup pasien merupakan salah satu parameter yang dapat digunakan untuk menilai keberhasilan pengobatan kanker serviks. Salah satu metode yang sering digunakan dalam analisis ketahanan hidup (*survival*) adalah model *cox proportional hazard*, dimana variabel independen yang digunakan harus memenuhi asumsi *proportional hazard*. Namun, kenyatannya sering ditemukan kasus bahwa tidak semua variabel independen memenuhi asumsi *proportional hazard*. Dalam penelitian ini, terdapat satu variabel independen yang tidak memenuhi asumsi *proportional hazard* yaitu stadium. Sehingga digunakan metode yang dapat mengatasi adanya variabel yang tidak memenuhi asumsi *proportional hazard* yaitu model *cox stratifikasi*. Dari permasalahan yang telah diuraikan, rumusan masalah yang dibahas dalam penelitian ini adalah sebagai berikut.

1. Bagaimana karakteristik pasien berdasarkan faktor-faktor yang diduga mempengaruhi ketahanan hidup kanker serviks?
2. Bagaimana kurva *survival* pasien kanker serviks dan perbedaannya dalam berbagai stadium, jenis pengobatan, penyakit penyerta, komplikasi, dan status anemia berdasarkan analisis Kaplan Meier dan Uji Log Rank ?
3. Bagaimana model *cox stratifikasi* pada data *survival* pasien kanker serviks yang menjalani rawat inap di RSUD Dr. Soetomo Surabaya ?

1.3 Tujuan

Berdasarkan rumusan masalah, maka tujuan yang ingin dicapai pada penelitian ini adalah sebagai berikut.

1. Mendeskripsikan karakteristik pasien berdasarkan faktor-faktor yang diduga mempengaruhi ketahanan hidup kanker serviks.

2. Menggambarkan kurva *survival* pasien kanker serviks dan mengetahui perbedaannya dalam berbagai stadium, jenis pengobatan, penyakit penyerta, komplikasi, dan status anemia berdasarkan analisis Kaplan Meier dan Uji Log Rank.
3. Mendapatkan model cox stratifikasi pada data *survival* pasien kanker serviks yang menjalani rawat inap di RSUD Dr. Soetomo Surabaya.

1.4 Manfaat Penelitian

Manfaat yang diharapkan pada penelitian ini adalah sebagai berikut.

1. Membantu peneliti dalam mengaplikasikan ilmu statistika mengenai analisis *survival* dengan model cox stratifikasi pada disiplin ilmu kesehatan khususnya kanker serviks.
2. Dapat mengkaji faktor-faktor yang mempengaruhi ketahanan hidup penderita kanker serviks, sehingga dapat digunakan sebagai salah satu acuan bagi pihak rumah sakit dalam meningkatkan ketahanan hidup pasien.

1.5 Batasan Masalah

Batasan masalah dalam penelitian ini adalah sebagai berikut.

1. Penelitian ini dilakukan untuk mengetahui ketahanan hidup penderita kanker serviks di RSUD Dr. Soetomo selama satu tahun, dengan awal penelitian (*start point*) dimulai pada Bulan Januari 2014 dan akhir penelitian (*end point*) Bulan Desember 2014.
2. Tipe sensor yang digunakan adalah sensor kanan.

(Halaman ini sengaja dikosongkan)

BAB II TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Analisis Survival

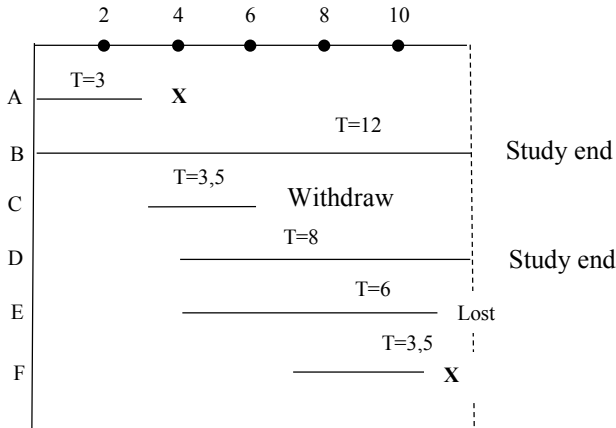
Analisis *survival* merupakan kumpulan metode statistik dimana variabel yang diperhatikan adalah waktu sampai terjadinya peristiwa (*event*) yang biasa disebut waktu *survival* yang menunjukkan waktu seseorang telah bertahan hidup selama pengamatan. Dalam analisis *survival*, *event* disebut sebagai kegagalan (*failure*) seperti halnya kematian, keadaan sakit yang berulang kembali setelah pengobatan atau munculnya penyakit baru. Selain itu *event* juga dapat berupa kejadian positif seperti keadaan sembuh atau membaik setelah menderita suatu penyakit (Kleinbaum & Klein, 2005). Tiga hal yang harus diperhatikan dalam menentukan waktu kegagalan menurut Cox & Oakes (1984), adalah :

- a. Waktu awal (*start point*) tidak ambigu.
- b. Skala pengukuran yang konsisten.
- c. Kejelasan definisi *failure event*.

Analisis *survival* harus mempertimbangkan masalah utama dalam analisis yaitu adanya data tersensor. Data tersensor terjadi ketika tersedia sebagian informasi dari ketahanan hidup seseorang, tetapi tidak dapat diketahui waktu ketahanan hidupnya secara pasti. Menurut Kleinbaum & Klein (2005) secara umum ada tiga penyebab terjadinya penyensoran yaitu :

- a. *The study ends* yaitu jika penelitian telah berakhir akan tetapi pasien belum mengalami *failure event*.
- b. *Loss to follow up* yaitu jika seorang pasien tidak melanjutkan pengobatan atau karena pindah rumah sakit ketika penelitian berlangsung.
- c. *Withdraws from the study* yaitu jika seorang pasien meninggal karena penyebab lain.

Secara grafis, tiga penyebab penyensoran dapat di ilustrasikan pada Gambar 2.1. dimana X menunjukkan seseorang yang telah mencapai *failure event* dan T adalah waktu *survival*.



Gambar 2.1 Ilustrasi Penyebab Penyensoran

Gambar 2.1 menunjukkan bahwa A dan F tidak tersensor, karena telah mengalami *failure event* sebelum berakhir masa penelitian, sedangkan B dan E tersensor, karena tidak mencapai *failure event* sampai akhir penelitian. Pada masa penelitian C meninggal karena penyakit lain, sehingga terjadi data tersensor. E tersensor, karena berhenti/pindah pengobatan sebelum berakhir masa penelitian.

Menurut Collet (1994) ada tiga jenis sensor dalam analisis *survival*, yaitu :

- Sensor Kanan (*Right Censored*) apabila observasi dari awal penelitian belum mengalami *failure event* sampai akhir penelitian.
- Sensor Kiri (*Left Censored*) apabila *failure event* telah terjadi sebelum penelitian dimulai.
- Sensor Interval (*Interval Censored*) apabila *failure event* dari pasien terjadi pada interval penelitian akan tetapi tidak teramati.

Berdasarkan penjelasan tentang tiga jenis sensor, maka Gambar 2.1 termasuk dalam jenis sensor kanan.

2.1.1 Fungsi *Survival* dan Fungsi *Hazard*

Jika T menotasikan waktu *survival* dan merupakan variabel random yang memiliki fungsi distribusi peluang $f(t)$, maka fungsi kepadatan peluang dapat dinyatakan sebagai berikut.

$$f(t) = \lim_{\Delta t \rightarrow 0} \frac{P(t \leq T < t + \Delta t)}{\Delta t} \quad (2.1)$$

Fungsi distribusi kumulatif dapat dinyatakan sebagai berikut.

$$F(t) = P(T \leq t) = \int_0^t f(t) dt \quad (2.2)$$

Fungsi *survival* $S(t)$, didefinisikan sebagai probabilitas suatu obyek bertahan setelah waktu ke- t , dinyatakan dengan persamaan sebagai berikut (Collet, 1994).

$$S(t) = P(T > t) = 1 - P(T \leq t) \quad (2.3)$$

Fungsi *hazard* $h(t)$ merupakan laju *failure* atau kegagalan sesaat setelah individu bertahan sampai waktu ke- t . Dengan demikian fungsi *hazard* dapat diartikan sebagai kebalikan dari fungsi *survival*. Fungsi *hazard* dapat dinyatakan sebagai berikut.

$$h(t) = \lim_{\Delta t \rightarrow 0} \left\{ \frac{P(t \leq T < t + \Delta t | T \geq t)}{\Delta t} \right\} \quad (2.4)$$

Berdasarkan persamaan (2.3) dapat diperoleh hubungan antara fungsi *survival* dan fungsi *hazard* dengan menggunakan teori probabilitas bersyarat $P(A|B) = \frac{P(A \cap B)}{P(B)}$ sebagai berikut.

$$\begin{aligned} h(t) &= \lim_{\Delta t \rightarrow 0} \left\{ \frac{P(t \leq T < t + \Delta t | T \geq t)}{\Delta t} \right\} \\ &= \lim_{\Delta t \rightarrow 0} \left\{ \frac{P(t \leq T < (t + \Delta t) \cap (T \geq t))}{\Delta t P(T \geq t)} \right\} \\ &= \lim_{\Delta t \rightarrow 0} \left\{ \frac{P(t \leq T < (t + \Delta t))}{\Delta t S(t)} \right\} \end{aligned}$$

$$= \frac{1}{S(t)} \lim_{\Delta t \rightarrow 0} \left\{ \frac{P(t \leq T < (t + \Delta t))}{\Delta t} \right\}$$

$$h(t) = \frac{f(t)}{S(t)}$$

Jika $F(t) = 1 - S(t)$, maka $f(t) = \frac{d(F(t))}{dt} = \frac{d(1 - S(t))}{dt}$,

sehingga diperoleh nilai $h(t)$ sebagai berikut.

$$h(t) = \frac{\left(\frac{d(1 - S(t))}{dt} \right)}{S(t)}$$

$$= \frac{\left(\frac{-d(S(t))}{dt} \right)}{S(t)}$$

$$-h(t) dt = \frac{1}{S(t)} d(S(t))$$

Dengan mengintegalkan kedua ruas fungsi tersebut, maka diperoleh.

$$\begin{aligned} -\int_0^t h(t) dt &= \int_0^t \frac{1}{S(t)} d(S(t)) \\ &= \ln S(t) \Big|_0^t \\ &= \ln S(t) - \ln S(0) \\ &= \ln S(t) \end{aligned}$$

Sehingga hubungan antara fungsi *hazard* dan fungsi *survival* dapat dinyatakan sebagai berikut.

$$H(t) = -\ln S(t) \quad (2.5)$$

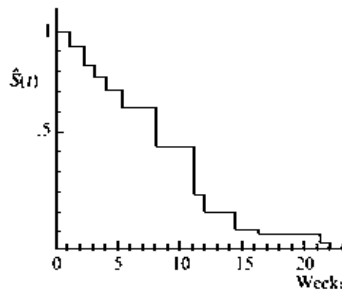
2.1.2 Kurva *Survival* Kaplan Meier

Menurut Kleinbaum & Klein (2005), analisis Kaplan Meier digunakan untuk menaksir fungsi *survival*. Apabila probabilitas dari Kaplan Meier adalah $\hat{S}(t_{(j)})$ maka persamaan umumnya adalah sebagai berikut.

$$\hat{S}(t_{(j)}) = \hat{S}(t_{(j-1)}) \times \hat{P}_r(T > t_{(j)} | T \geq t_{(j)}) \quad (2.6)$$

$$\hat{S}(t_{(j-1)}) = \prod_{i=1}^{j-1} \hat{P}_r(T > t_{(i)} | T \geq t_{(i)}) \quad (2.7)$$

Berdasarkan hasil estimasi fungsi *survival* pada persamaan (2.6), dapat dibentuk kurva *survival* Kaplan Meier yaitu suatu kurva yang menggambarkan hubungan antara estimasi fungsi *survival* dengan waktu *survival*. Berikut merupakan ilustrasi dari kurva *survival* Kaplan Meier.



Gambar 2.2 Ilustrasi Kurva *Survival* Kaplan Meier

2.1.3 Uji Log Rank

Uji Log Rank merupakan uji yang digunakan untuk membandingkan kurva *survival* dalam grup yang berbeda (Kleinbaum & Klein, 2005).

Hipotesis dari uji log rank untuk dua grup atau lebih adalah sebagai berikut.

H_0 : tidak ada perbedaan kurva *survival* dalam grup yang berbeda

H_1 : paling sedikit ada satu perbedaan kurva *survival* dalam grup yang berbeda

Statistik uji

$$\chi^2 \approx \sum_{i=1}^G \frac{(O_i - E_i)^2}{E_i} \quad (2.8)$$

dimana

$$O_i - E_i = \sum_{j=1}^n \sum_{i=1}^G (m_{ij} - e_{ij}) \quad \text{dan} \quad e_{ij} = \left(\frac{n_{ij}}{\sum_{j=1}^n \sum_{i=1}^G n_{ij}} \right) \left(\sum_{j=1}^n \sum_{i=1}^G m_{ij} \right)$$

m_{ij} = jumlah subjek yang gagal dalam grup ke-i pada waktu $t_{(j)}$

n_{ij} = jumlah subjek yang beresiko gagal seketika pada grup ke-i
sebelum waktu $t_{(j)}$

e_{ij} = nilai ekspektasi dalam grup ke-i pada waktu $t_{(j)}$

G = jumlah grup

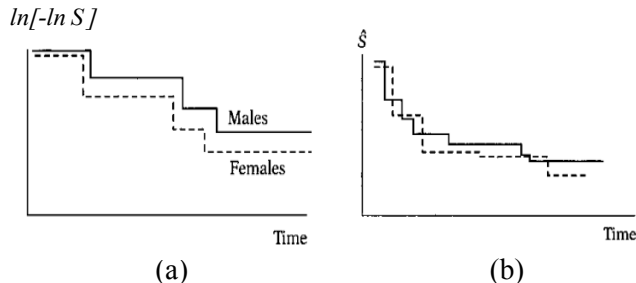
Tolak H_0 jika $\chi^2 > \chi^2_{\alpha, G-1}$.

2.2 Asumsi *Proportional Hazard*

Model dasar untuk data *survival* adalah model *cox proportional hazard* yang diusulkan oleh Cox dan juga dikenal sebagai regresi *cox* (Cox & Oakes, 1972). Dalam model *cox proportional hazard* terdapat asumsi yang harus dipenuhi yaitu asumsi *proportional hazard*. Asumsi *proportional hazard* dapat diartikan sebagai suatu keadaan dimana *hazard ratio* bersifat konstan terhadap waktu. Menurut Kleinbaum & Klein (2005) terdapat tiga pendekatan umum untuk mengevaluasi asumsi *proportional hazard* yaitu.

a. Grafik

Ada dua jenis teknik grafik, yang paling sering digunakan adalah plot $\ln[-\ln S(t)]$ terhadap waktu *survival*. Cara lain yaitu membuat kurva *survival* Kaplan Meier pengamatan (*observed*) dan kurva *survival* prediksi (*expected*) yang diperoleh dari model *cox proportional hazard*.



Gambar 2.3 Ilustrasi Kurva $\ln[-\ln S(t)]$ (a) dan Plot *Observed Versus Expected* (b)

Pada Gambar 2.3 (a), jika garis antar kategori sejajar maka asumsi dapat dikatakan terpenuhi. Sedangkan berdasarkan Gambar 2.3 (b), Jika kurva antara pengamatan (*observed*) dan prediksi (*expected*) tersebut berdekatan, maka asumsi *proportional hazard* terpenuhi.

b. Uji *Goodness of Fit*

Pengujian asumsi *proportional hazard* dengan metode *Goodness of Fit* (GOF) menggunakan residual *Schoenfeld*. Residual *Schoenfeld* terdefinisi pada setiap individu yang mengalami *event* untuk setiap variabel prediktor pada model. Adapun langkah pengujian adalah sebagai berikut. (Kleinbaum & Klein, 2005).

1. Membangun model *cox proportional hazard* dan mencari taksiran residual *Schoenfeld* untuk setiap variabel prediktor.
2. Membuat variabel *rank survival time* yang waktu *survival* yang diurutkan mulai dari individu yang mengalami *event* pertama kali.
3. Menguji kolerasi antara variabel yang dihasilkan pada langkah pertama yaitu residual *Schoenfeld* dengan variabel yang dihasilkan pada langkah kedua yaitu *rank survival time*.

Residual *Schoenfeld* dari variabel prediktor ke-*i* dan individu yang mengalami *event* pada waktu $t_{(j)}$ didefinisikan sebagai berikut (Schoenfeld, 1982).

$$PR_{ij} = x_{ij} - E\langle x_{ij} | R(t_{(j)}) \rangle$$

dimana

$$E\langle x_{ij} | R(t_{(j)}) \rangle = \frac{\sum_{l \in R(t_{(j)})} x_{ij} \exp(\beta' x_l)}{\sum_{l \in R(t_{(j)})} \exp(\beta' x_l)} \quad (2.9)$$

PR_{ij} : residual *Schoenfeld* untuk variabel ke- i individu yang mengalami event pada waktu $t_{(j)}$.

x_{ij} : nilai dari variabel prediktor ke- i dari individu yang mengalami *event* pada waktu $t_{(j)}$.

$E\langle x_{ij} | R(t_{(j)}) \rangle$: *conditional expectation* x_{ij} jika diketahui $R_{t_{(j)}}$.

Dalam pengujian kolerasi antara residual *Schoenfeld* dengan *rank survival time* masing-masing variabel prediktor digunakan koefisien kolerasi Pearson.

$$r_{RT, PR_i} = \frac{\sum_{j=1}^r (PR_{ij} - \overline{PR}_{ij})(RT_j - \overline{RT}_j)}{\sqrt{\sum_{j=1}^r (PR_{ij} - \overline{PR}_{ij})^2} \sqrt{\sum_{j=1}^r (RT_j - \overline{RT}_j)^2}} \quad (2.10)$$

Hipotesis

$$H_0 : \rho = 0$$

$$H_1 : \rho \neq 0$$

Statistik Uji

$$t_{hit} = \frac{r_{RT, PR_i} \sqrt{r-2}}{\sqrt{1-r_{RT, PR_i}^2}} \quad (2.11)$$

Tolak H_0 jika $|t_{hit}| > t_{\frac{\alpha}{2}, r-2}$ atau $p\text{-value} < \alpha$, Artinya

terdapat kolerasi antara residual *Schoenfeld* dengan *rank survival time*. Sehingga asumsi *proportional hazard* tidak terpenuhi.

c. Variabel *Time Dependent*

Pemeriksaan asumsi *proportional hazard* juga dapat dilakukan dengan uji variabel *time dependent*. Variabel *time-dependent* adalah variabel prediktor dalam model *cox proportional hazard* yang diinteraksikan dengan fungsi waktu.

2.3 Model Cox *Proportional Hazard*

Model *cox proportional hazard* adalah model matematis yang digunakan untuk menganalisis data *survival* (Kleinbaum & Klein, 2005). Melalui model *cox proportional hazard* dapat dilihat hubungan antara variabel independen terhadap variabel dependen yaitu waktu *survival* melalui fungsi *hazard*nya. Model *cox proportional hazard* biasanya ditulis dalam formula model *hazard* seperti berikut.

$$h(t, \mathbf{X}) = h_0(t) \exp \left(\sum_{i=1}^p \beta_i x_i \right) \quad (2.12)$$

dimana

$$\mathbf{x} = (x_1, x_2, \dots, x_p)$$

$h_0(t)$ adalah fungsi *baseline hazard*.

Model *cox proportional hazard* pada persamaan (2.12) menyatakan *hazard* dari satu individu pada waktu t dengan diketahui kumpulan variabel independen \mathbf{X} yang akan dimodelkan. Model *cox proportional hazard* merupakan model semiparametrik karena tidak memerlukan informasi tentang distribusi yang mendasari waktu *survival* dan fungsi *baseline hazard* adalah fungsi yang tidak ditentukan.

Estimasi parameter dalam model *cox proportional hazard* menggunakan *Maksimum Partial Likelihood Estimation (MPLE)* yang dilakukan dengan memaksimumkan fungsi *partial likelihood*. Apabila terdapat n individu dalam suatu pengamatan, diantaranya terdapat r individu yang mengalami *failure event*, sehingga $n-r$ adalah waktu *survival* yang tersensor. Waktu *survival* terurut dari r individu yang mengalami *failure event* yaitu $t_{(j)}$ dinotasikan oleh t_1, t_2, \dots, t_r . Himpunan dari individu yang hidup dan tidak tersensor \geq waktu $t_{(j)}$ dinotasikan oleh $R(t_{(j)})$. Sehingga fungsi *partial*

likelihood dari model cox *proportional hazard* adalah sebagai berikut.

$$L(\boldsymbol{\beta}) = \prod_{j=1}^r \frac{\exp(\boldsymbol{\beta}' \mathbf{x}_j)}{\sum_{l \in R(t_j)} \exp(\boldsymbol{\beta}' \mathbf{x}_l)} \quad (2.13)$$

Setelah mendapatkan fungsi *partial likelihood*, langkah selanjutnya adalah memaksimumkan turunan pertama fungsi $\ln L(\boldsymbol{\beta})$. Karena estimasi parameter yang diperoleh implisit, maka digunakan metode iterasi numerik, yaitu metode Newton-Raphson (Collet, 1994). Jika $\mathbf{g}(\boldsymbol{\beta})$ adalah vektor berukuran $p \times 1$ yang merupakan turunan pertama fungsi $\ln L(\boldsymbol{\beta})$ terhadap parameter $\boldsymbol{\beta}$. $\mathbf{H}(\boldsymbol{\beta})$ adalah matrik hessian berukuran $p \times p$ yang berisi turunan kedua dari fungsi $\ln L(\boldsymbol{\beta})$, maka estimasi parameter pada iterasi ke $(m+1)$ adalah sebagai berikut.

$$\hat{\boldsymbol{\beta}}^{(m+1)} = \hat{\boldsymbol{\beta}}^{(m)} - \mathbf{H}^{-1}(\hat{\boldsymbol{\beta}}^{(m)}) \mathbf{g}(\hat{\boldsymbol{\beta}}^{(m)}) \quad (2.14)$$

Sebagai awalan $\hat{\boldsymbol{\beta}}^{(0)} = \mathbf{0}$ Iterasi akan berhenti jika $\|\hat{\boldsymbol{\beta}}^{(m+1)} - \hat{\boldsymbol{\beta}}^{(m)}\| \leq \varepsilon$, dimana ε merupakan suatu bilangan yang sangat kecil.

2.4 Model Cox Stratifikasi

Model cox stratifikasi merupakan modifikasi dari model cox *proportional hazard* untuk mengatasi variabel independen yang tidak memenuhi asumsi *proportional hazard* (Guo, 2010). Modifikasi dilakukan dengan menstratifikasi variabel independen yang tidak memenuhi asumsi *proportional hazard*. Variabel independen yang memenuhi asumsi *proportional hazard* masuk dalam model, sedangkan variabel independen yang tidak memenuhi asumsi tidak masuk dalam model dan menjadi variabel stratifikasi Z^* (Kleinbaum & Klein, 2005).

2.4.1 Pengujian Interaksi Pada Model Cox Stratifikasi

Untuk menguji ada tidaknya interaksi pada model cox stratifikasi digunakan uji likelihood ratio (LR) yaitu dengan membandingkan statistik log likelihood untuk model interaksi dan

model tanpa interaksi (Kleinbaum & Klein, 2005). Hipotesis dari uji likelihood ratio (LR) adalah sebagai berikut.

H_0 : tidak ada interaksi antara variabel stratifikasi dengan variabel independen yang masuk dalam model

H_1 : terdapat interaksi antara variabel stratifikasi dengan variabel independen yang masuk dalam model

Statistik uji

$$LR = -2 \ln L_R - (-2 \ln L_F) \sim \chi^2_{p(k^*-1)} \quad (2.15)$$

dimana

R = model tanpa interaksi

F = model dengan interaksi

Tolak H_0 jika $LR > \chi^2_{p(k^*-1)}$ atau $p\text{-value} < \alpha$.

2.4.2 Model Cox Stratifikasi tanpa Interaksi

Model cox stratifikasi tanpa interaksi ini merupakan bentuk umum dari model cox stratifikasi yang menunjukkan bahwa tidak ada interaksi antara variabel stratifikasi dengan variabel independen yang masuk ke dalam model seperti pada persamaan berikut.

$$h_g(t, \mathbf{X}) = h_{0g}(t) \exp(\beta_1 x_1 + \beta_2 x_2 + \dots + \beta_p x_p) \quad (2.16)$$

dimana

$g = 1, 2, \dots, k^*$

k^* = jumlah kategori dalam variabel stratifikasi

$h_{0g}(t)$ = fungsi *baseline hazard*

a. Estimasi Parameter

Estimasi parameter pada model cox stratifikasi ini menggunakan metode *Maximum Partial Likelihood Estimation (MPLE)*, seperti halnya pada model *cox proportional hazard*. Apabila terdapat n_s individu dalam setiap kategori dalam variabel stratifikasi, diantaranya terdapat r_s individu yang mengalami *failure event*, sehingga $n_s - r_s$ adalah waktu *survival* yang tersensor. Waktu *survival* terurut dari r_s individu yang mengalami *failure*

event pada setiap kategori yaitu $t_{(gj)}$ dinotasikan oleh t_1, t_2, \dots, t_{r_s} .

Himpunan dari individu yang hidup dan tidak tersensor \geq waktu $t_{(gj)}$ dinotasikan oleh $R(t_{(gj)})$. Sehingga fungsi *partial likelihood* untuk model cox stratifikasi adalah hasil perkalian fungsi *partial likelihood* dari setiap kategori (Kleinbaum & Klein, 2005), seperti yang disajikan dalam persamaan berikut.

$$L(\boldsymbol{\beta}) = \prod_{g=1}^{k^*} L_g(\boldsymbol{\beta}) \quad (2.17)$$

$$L(\boldsymbol{\beta}) = \prod_{g=1}^{k^*} \left[\prod_{j=1}^{r_s} \frac{\exp(\boldsymbol{\beta}' \mathbf{x}_{gj})}{\sum_{l \in R(t_{gj})} \exp(\boldsymbol{\beta}' \mathbf{x}_{gl})} \right] \quad (2.18)$$

Fungsi *ln-likelihood* dari persamaan (2.18) adalah sebagai berikut.

$$\begin{aligned} \ln L(\boldsymbol{\beta}) &= \ln \left[\prod_{g=1}^{k^*} \left(\prod_{j=1}^{r_s} \frac{\exp(\boldsymbol{\beta}' \mathbf{x}_{gj})}{\sum_{l \in R(t_{gj})} \exp(\boldsymbol{\beta}' \mathbf{x}_{gl})} \right) \right] \\ \ln L(\boldsymbol{\beta}) &= \sum_{g=1}^{k^*} \left[\ln \left(\prod_{j=1}^{r_s} \frac{\exp(\boldsymbol{\beta}' \mathbf{x}_{gj})}{\sum_{l \in R(t_{gj})} \exp(\boldsymbol{\beta}' \mathbf{x}_{gl})} \right) \right] \\ \ln L(\boldsymbol{\beta}) &= \sum_{g=1}^{k^*} \left[\sum_{j=1}^{r_s} (\boldsymbol{\beta}' \mathbf{x}_{gj}) - \sum_{j=1}^{r_s} \ln \left(\sum_{l \in R(t_{gj})} \exp(\boldsymbol{\beta}' \mathbf{x}_{gl}) \right) \right] \quad (2.19) \\ &= \sum_{g=1}^{k^*} \left[\sum_{j=1}^{r_s} \sum_{i=1}^p (\beta_i x_{gji}) - \sum_{j=1}^{r_s} \ln \left[\sum_{l \in R(t_{gj})} \exp \left(\sum_{i=1}^p (\beta_i x_{gli}) \right) \right] \right] \end{aligned}$$

$$= \sum_{g=1}^{k^*} \left[\sum_{j=1}^{r_s} \left(\sum_{i=1}^p (\beta_i x_{gji}) - \ln \left[\sum_{l \in R(t_{gj})} \exp \left(\sum_{i=1}^p (\beta_i x_{gli}) \right) \right] \right) \right]$$

Berdasarkan persamaan (2.18), maka dapat dicari turunan pertama dan kedua seperti persamaan (2.19) dan (2.20).

$$\frac{\partial \ln L(\beta_1, \beta_2, \dots, \beta_p)}{\partial \beta_1} = \sum_{g=1}^{k^*} \sum_{j=1}^{r_s} \left[x_{gjl} - \frac{\sum_{l \in R(t_{gj})} x_{gjl} \exp \left(\sum_{i=1}^p (\beta_i x_{gli}) \right)}{\sum_{l \in R(t_{gj})} \exp \left(\sum_{i=1}^p (\beta_i x_{gli}) \right)} \right] \quad (2.20)$$

$$\frac{\partial \ln L(\beta_1, \beta_2, \dots, \beta_p)}{\partial \beta_2} = \sum_{g=1}^{k^*} \sum_{j=1}^{r_s} \left[x_{gjl2} - \frac{\sum_{l \in R(t_{gj})} x_{gjl2} \exp \left(\sum_{i=1}^p (\beta_i x_{gli}) \right)}{\sum_{l \in R(t_{gj})} \exp \left(\sum_{i=1}^p (\beta_i x_{gli}) \right)} \right]$$

⋮

$$\frac{\partial \ln L(\beta_1, \beta_2, \dots, \beta_p)}{\partial \beta_p} = \sum_{g=1}^{k^*} \sum_{j=1}^{r_s} \left[x_{gjp} - \frac{\sum_{l \in R(t_{gj})} x_{gjp} \exp \left(\sum_{i=1}^p (\beta_i x_{gli}) \right)}{\sum_{l \in R(t_{gj})} \exp \left(\sum_{i=1}^p (\beta_i x_{gli}) \right)} \right]$$

$$\frac{\partial^2 \ln L(\boldsymbol{\beta})}{\partial \beta_z \partial \beta_{z^*}} = \sum_{g=1}^{k^*} \left[- \sum_{j=1}^{r_s} \frac{\sum_{l \in R(t_{gj})} x_{glz} x_{glz^*} \exp \left(\sum_{i=1}^p (\beta_i x_{gli}) \right)}{\sum_{l \in R(t_{gj})} \exp \left(\sum_{i=1}^p (\beta_i x_{gli}) \right)} \right] + \quad (2.21)$$

$$\sum_{g=1}^{k^*} \left[\sum_{j=1}^{r_s} \left(\frac{\sum_{l \in R(t_{gj})} x_{glz} \exp \left(\sum_{i=1}^p (\beta_i x_{gli}) \right) \sum_{l \in R(t_{gj})} x_{glz^*} \exp \left(\sum_{i=1}^p (\beta_i x_{gli}) \right)}{\left(\sum_{l \in R(t_{gj})} \exp \left(\sum_{i=1}^p (\beta_i x_{gli}) \right) \right)^2} \right) \right]$$

dengan $z, z^* = 1, 2, \dots, p$

Iterasi numerik dengan metode Newton Raphson digunakan karena turunan pertama implisit atau tidak *close form* (Collet, 1994). Jika $\mathbf{g}(\boldsymbol{\beta})$ adalah vektor berukuran $p \times 1$ yang merupakan turunan pertama fungsi $\ln L(\boldsymbol{\beta})$ terhadap parameter $\boldsymbol{\beta}$. $\mathbf{H}(\boldsymbol{\beta})$ adalah matrik hessian berukuran $p \times p$ yang berisi turunan kedua dari fungsi $\ln L(\boldsymbol{\beta})$, maka estimasi parameter pada iterasi ke $(c+1)$ adalah sebagai berikut.

1. Menetapkan nilai awal $\hat{\boldsymbol{\beta}}^{(0)} = \mathbf{0}$.
2. Menghitung $\hat{\boldsymbol{\beta}}^{(1)} = \hat{\boldsymbol{\beta}}^{(0)} - \mathbf{H}^{-1}(\hat{\boldsymbol{\beta}}^{(0)})g(\hat{\boldsymbol{\beta}}^{(0)})$.
3. Iterasi dilakukan hingga memperoleh nilai yang konvergen :
 $\|\hat{\boldsymbol{\beta}}^{(c+1)} - \hat{\boldsymbol{\beta}}^{(c)}\| \leq \varepsilon$, dimana ε merupakan suatu bilangan yang sangat kecil.

b. Hazard Ratio

Menurut Kleinbaum & Klein (2005), dalam model cox stratifikasi nilai *hazard ratio* adalah sama pada setiap kategori variabel stratifikasi. Hal ini disebabkan karena koefisien dari x_1, x_2, \dots, x_p juga sama.

Nilai *hazard ratio* pada model cox stratifikasi dapat didefinisikan sebagaimana pada model cox *proportional hazard* yaitu *hazard* untuk individu kategori satu dibagi dengan *hazard* untuk individu yang berbeda, seperti persamaan berikut.

$$\hat{HR} = \frac{\hat{h}(t, \mathbf{X}^*)}{\hat{h}(t, \mathbf{X})} = \frac{\hat{h}_0(t) e^{\sum_{i=1}^p \hat{\beta}_i x_i^*}}{\hat{h}_0(t) e^{\sum_{i=1}^p \hat{\beta}_i x_i}} = e^{\sum_{i=1}^p \hat{\beta}_i (x_i^* - x_i)} \quad (2.22)$$

dimana

$\mathbf{X}^* = (x_1^*, x_2^*, \dots, x_p^*)$: himpunan variabel independen untuk individu kategori satu.

$\mathbf{X} = (x_1, x_2, \dots, x_p)$: himpunan variabel independen untuk individu dengan kategori berbeda.

Misal x adalah sebuah variabel prediktor dengan dua kategori, yaitu 0 dan 1. Maka nilai *hazard ratio* adalah e^β . Nilai ini tingkat kecepatan terjadinya *failure event* pada individu dengan kategori $x=0$ adalah sebesar e^β kali tingkat kecepatan terjadinya resiko peristiwa *failure event* (laju kegagalan) pada individu dengan kategori $x=1$.

c. Pengujian Signifikansi Parameter

Pengujian signifikansi parameter dilakukan secara serentak dan parsial. Berikut ini pengujian parameter yang dilakukan setelah mendapatkan model (Lee, 1997).

1. Uji Serentak

Hipotesis

$$H_0 : \beta_1 = \beta_2 = \dots = \beta_p = 0$$

$$H_1 : \text{minimal ada satu } \beta_j \neq 0, j = 1, 2, \dots, p$$

Statistik uji

Uji rasio *likelihood*:

$$G^2 = -2 \ln \Lambda \sim \chi^2_p \quad (2.23)$$

dimana: $\Lambda = \frac{L(\hat{\omega})}{L(\hat{\Omega})}$

Tolak H_0 jika $G_{hit}^2 > \chi_{\alpha,p}^2$

$L(\hat{\omega})$: nilai *likelihood* untuk model tanpa menyertakan variabel prediktor.

$L(\hat{\Omega})$: nilai *likelihood* untuk model dengan menyertakan semua variabel prediktor.

2. Uji Parsial

Hipotesis

$H_0 : \beta_j = 0$

$H_1 : \beta_j \neq 0$

Statistik Uji

$$W^2 = \frac{(\hat{\beta}_j)^2}{(\text{SE}(\hat{\beta}_j))^2} \sim \chi^2_1 \quad (2.24)$$

Tolak H_0 jika $W_{hit}^2 > \chi^2_{\alpha,1}$.

2.4.3 Model Cox Stratifikasi dengan Interaksi

Model cox stratifikasi dengan interaksi antara variabel Z^* dengan variabel x dalam model ditunjukkan sebagai berikut.

$$h_g(t, \mathbf{X}) = h_{0g}(t) \exp(\beta_{1g}x_1 + \beta_{2g}x_2 + \dots + \beta_{pg}x_p) \quad (2.25)$$

dimana $g = 1, 2, \dots, k^*$.

Menurut Kleinbaum & Klein (2005), selain model pada persamaan (2.25), model dengan interaksi juga dapat dituliskan dengan cara berikut.

- Menggunakan perkalian yang melibatkan Z^* .
- Mendefinisikan variabel dummy yaitu $Z^*_1, Z^*_2, \dots, Z^*_{k-1}$ dari variabel Z^* .

- c. Membuat perkalian $Z_i^* x_j$, dimana $i=1,2,\dots,k^*-1$ dan $j=1,2,\dots,p$.

Sehingga alternatif untuk model cox stratifikasi dengan interaksi dapat dituliskan sebagai berikut.

$$\begin{aligned}
 h_g(t, \mathbf{X}) = & h_{0g}(t) \exp[\beta_1 x_1 + \dots + \beta_p x_p \\
 & + \beta_{11}(Z_1^* x_1) + \dots + \beta_{p1}(Z_1^* x_p) \\
 & + \beta_{12}(Z_2^* x_1) + \dots + \beta_{p2}(Z_2^* x_p) \\
 & + \dots + \beta_{1,k^*-1}(Z_{k^*-1}^* x_1) + \dots \\
 & + \beta_{p,k^*-1}(Z_{k^*-1}^* x_p)]
 \end{aligned} \tag{2.26}$$

dimana $g=1,2,\dots,k^*$

2.5 Kurva *Adjusted Survival*

Kurva *Adjusted Survival* merupakan kurva yang menggambarkan estimasi fungsi *survival* dengan memperhatikan seluruh variabel independen dalam model. Dengan kata lain kurva *adjusted survival* dapat dibentuk setelah dilakukan pemodelan terhadap data *survival*.

Estimasi fungsi *survival* pada kurva *Adjusted Survival* dirumuskan sebagai berikut.

$$\hat{S}(t, \mathbf{X}) = [\hat{S}_0(t)]^{e^{\sum_{i=1}^p \hat{\beta}_i x_i}} \tag{2.27}$$

dimana

$\hat{S}_0(t)$: fungsi *baseline survival*

Sebagaimana kurva *survival* Kaplan-Meier, kurva *adjusted survival* juga berbentuk *step function*. Sumbu vertikal kurva ini adalah nilai estimasi fungsi *survival* dan sumbu horizontalnya adalah waktu *survival*.

2.6 Kanker Serviks

Leher rahim (serviks) adalah bagian dari sistem reproduksi wanita. Letaknya berada di panggul, merupakan bagian sempit dari rahim yang terletak di bagian paling bawah.

Kanker serviks tumbuh diawali dari sel tubuh. Sel-sel tubuh bersatu membentuk jaringan. Jaringan-jaringan yang berkumpul menjadi satu akhirnya membentuk leher rahim dan organ tubuh yang lain. Umumnya, sel leher rahim yang normal akan tumbuh dan beregenerasi sesuai dengan kebutuhan tubuh. Ketika sel-sel leher rahim mulai tua atau rusak, sel-sel tersebut akan mati dan kemudian digantikan oleh sel-sel baru. Terkadang, proses regenerasi ini tidak berjalan lancar. Sebagai contoh, sel-sel baru tumbuh ketika tubuh tidak membutuhkannya atau bisa jadi sel-sel yang sudah tua dan rusak tidak mati dan tidak mengalami regenerasi. Kegagalan proses regenerasi inilah yang memicu tumbuhnya tumor.

Pertumbuhan tumor pada leher rahim dapat berupa tumor jinak (bukan kanker) dan tumor ganas (kanker) dengan karakteristik sebagai berikut.

- a. Tumor jinak
 - Tidak berbahaya
 - Tidak menjalar ke jaringan di sekitar tumor tersebut.
- b. Tumor ganas
 - Dapat menyebabkan kematian
 - Dapat menjalar ke jaringan dan organ sekitar
 - Dapat menyebar ke bagian tubuh lain

Kanker serviks mulai menyebar dari permukaan leher rahim. Seiring berjalannya waktu, kanker ini dapat menginfeksi lebih jauh ke dalam leher rahim dan jaringan terdekat. Sel-sel kanker dapat menyebar dengan melepaskan diri dari tumor serviks. Sel-sel tumor tersebut akan melalui pembuluh limpa ke kelenjar getah bening dan juga dapat menyebar melalui pembuluh darah ke paru-paru, hati, maupun tulang. Setelah menyebar, sel kanker akan melekat pada jaringan lain dan tumbuh membentuk tumor baru yang dapat merusak jaringan tersebut.

2.6.1 Pembagian Tingkat Keganasan Kanker Serviks

Menurut Mardjikoen (1999) klasifikasi stadium kanker serviks menurut *Federation International of Gynecology and Obstetrics* dilihat berdasarkan lokasi tumor primer, ukuran besar tumor, dan adanya penyebaran keganasan sebagai berikut.

Tabel 2.1 Stadium Klinik Kanker Serviks

Stadium	Karakteristik
0	Karsinoma In Situ (<i>pre invasive carcinoma</i>) yaitu kanker yang masih terbatas pada lapisan epitel mulut rahim dan belum punya potensi menyebar ke tempat atau organ lain
I	Proses terbatas pada serviks walaupun ada perluasan ke korpus uteri
IA	Karsinoma Mikroinvasif, diagnosis hanya dengan kiroskop (penyebaran horizontal ≤ 7 mm)
IA1	Kedalaman invasi stroma tidak lebih dari 3 mm dan perluasan horizontal tidak lebih dari 7 mm
IA2	Kedalaman invasi stroma antara 3 mm samai dengan 5 mm dan perluasan horizontal ≤ 7 mm
IB	Terlihat secara klinis dan terbatas di serviks atau secara mikroskopis $> IA2$
IB1	Besar lesi/tumor/benjolan ≤ 4 cm
IB2	Besar lesi/tumor/benjolan > 4 cm
II	Tumor menyebar ke luar serviks, tetapi tidak sampai ke dinding panggul atau mencapai 1/3 bagian bawah vagina
IIA	Tanpa invasi parametrium/jaringan di samping uterus
IIB	Dengan invasi parametrium/jaringan di samping uterus
III	Invasi mencapai dinding panggul, 1/3 bagian bawah vagina yang menyebabkan hidronefrosis atau penurunan fungsi ginjal
IIIA	Invasi pada 1/3 bagian bawah vagina (vagina distal)
IIIB	Lesi menyebar ke parametrium sampai dinding panggul
IVA	Invasi mukosa kandung kemih/rektum meluas ke luar panggul
IVB	Tumor meluas ke organ jauh (misalnya, paru-paru dan hati)

2.6.2 Faktor Prognosis dan Ketahanan Hidup Kanker Serviks

Prognosis kanker serviks adalah perkiraan tentang akibat dan kemungkinan penyembuhan dari kanker serviks tersebut. Statistik dapat digunakan untuk memperkirakan prognosis kanker serviks, salah satunya dengan melihat ketahanan hidup pasien selama periode tertentu setelah diagnosis. Ketahanan hidup kanker serviks dipengaruhi oleh beberapa faktor diantaranya usia, stadium klinik, kondisi umum sebelum pengobatan, jenis pengobatan dan penyebaran kanker serviks ke anggota tubuh lain (National Cancer Institute, 2014).

2.7 Penelitian Sebelumnya

Beberapa penelitian mengenai ketahanan hidup pasien kanker serviks menggunakan model *cox proportional hazard* pernah dilakukan sebelumnya oleh Sirait et al. (1997) di Rumah Sakit Ciptomangunkusumo (RSCM) dan diperoleh hasil bahwa anemia dan kelengkapan pengobatan berpengaruh signifikan terhadap ketahanan hidup pasien kanker serviks. Pada tahun 2003, Sirait dkk kembali melakukan penelitian tentang ketahanan hidup penderita kanker serviks di Rumah Sakit Dharmais Jakarta. Hasil penelitian menunjukkan dengan menggunakan regresi *cox* diperoleh hasil bahwa faktor-faktor yang mempengaruhi ketahanan hidup pasien kanker serviks adalah stadium klinik dan kelengkapan pengobatan. Faktor lain yang berpengaruh adalah usia pasien menurut penelitian Putri (2008) dengan studi kasus di RSUD Dr. Soetomo Surabaya. Sementara itu dengan studi kasus yang sama, hasil penelitian Wijayanti (2014) menunjukkan bahwa stadium berpengaruh terhadap ketahanan hidup kanker serviks.

Sementara penelitian menggunakan analisis *survival* dengan model *cox stratifikasi* dilakukan oleh Ata dan Tekin (2007) pada ketahanan hidup pasien kanker paru-paru karena terdapat variabel yang tidak memenuhi asumsi *proportional hazard* yaitu *extended resection*. Pada kasus penyakit yang sama, Gonzales, C.V et al (2013) meneliti tentang pengaruh vaksin CIMAvax terhadap prognosis pasien, dimana usia berperan sebagai variabel stratifikasi.

BAB III

METODOLOGI PENELITIAN

3.1 Sumber Data

Data yang digunakan dalam penelitian ini merupakan data sekunder yang diperoleh dari penelitian Santi Wulan Purnami, M.Si, Ph.D dosen Jurusan Statistika ITS dengan judul “*Predicting Survival Of Cervical Cancer Based On Support Vector Machine and Bayesian Survival*”. Data yang diambil merupakan data rekam medis pasien kanker serviks yang menjalani rawat inap di RSUD Dr. Soetomo Surabaya tahun 2014. Data mengenai waktu *survival* dan faktor-faktor yang diduga mempengaruhi ketahanan hidup kanker serviks berjumlah 746 pasien dengan rincian 710 pasien masih bertahan hidup dan 36 pasien meninggal.

3.2 Variabel Penelitian

Variabel yang digunakan dalam penelitian ini terdiri dari variabel dependen dan variabel independen.

a. Variabel dependen

Variabel dependen dalam penelitian ini merupakan data waktu *survival* (T) pasien penderita kanker serviks. Waktu *survival* (T) adalah waktu selama pasien penderita kanker serviks menjalani perawatan di RSUD Dr. Soetomo Surabaya hingga pasien dinyatakan meninggal, berhenti atau pindah pengobatan, bertahan atau hidup dalam satuan hari yang terjadi saat periode penelitian dengan *start point* Januari 2014 dan *end point* Desember 2014. Adapun ketentuan dari waktu *survival* (T) adalah sebagai berikut.

- 1) Waktu awal (*time origin*) adalah waktu ketika penderita awal masuk di RSUD Dr. Soetomo Surabaya untuk rawat inap karena kanker serviks.
- 2) Kegagalan (*failure event*) adalah kondisi saat pasien penderita kanker serviks dinyatakan meninggal.
- 3) Skala pengukuran penelitian ini adalah dalam satuan hari.

Status pasien (d) merupakan terjadi atau tidaknya *failure event* yaitu meninggal selama periode penelitian.

- 1) Status pasien $d=1$, merupakan data tidak tersensor. Hal ini terjadi jika pasien kanker serviks mengalami *failure event* yaitu meninggal.
- 2) Status pasien $d=0$, merupakan data tersensor. Hal ini terjadi jika pasien belum mengalami *failure event* hingga penelitian berakhir, berhenti atau pindah pengobatan.

b. Variabel Independen

Variabel independen yang digunakan dalam penelitian ini adalah faktor-faktor yang diduga mempengaruhi ketahanan hidup pasien penderita kanker serviks yang disajikan dalam tabel berikut.

Tabel 3.1 Variabel Independen

	Variabel	Deskripsi	Skala
X_1	Usia	Usia dari pasien	Rasio
X_2	Stadium	0 = Stadium 0 1 = Stadium I (IA dan IB) 2 = Stadium II (IIA dan IIB) 3 = Stadium III (IIIA dan IIIB) 4 = Stadium IV (IVA dan IVB)	Ordinal
X_3	Jenis Pengobatan	1 = Kemoterapi 2 = Transfusi PRC 3 = Operasi 4 = Kemoterapi + Transfusi PRC	Nominal
X_4	Penyakit Penyerta	0 = Tidak (sebagai penyakit utama) 1 = Ya (sebagai penyakit penyerta)	Nominal
X_5	Komplikasi	0 = Tidak ada komplikasi 1 = Ada komplikasi	Nominal
X_6	Status Anemia	0 = Tidak menderita anemia 1 = Menderita anemia	Nominal

Berikut adalah struktur data penelitian yang disajikan pada Tabel 3.2.

Tabel 3.2 Struktur Data Penelitian

Pasien	T	d	X ₁	X ₂	X ₃	X ₄	X ₅	X ₆
1	t ₁	0	X ₁₁	X ₁₂	X ₁₃	X ₁₄	X ₁₅	X ₁₆
2	t ₂	1	X ₂₁	X ₂₂	X ₂₃	X ₂₄	X ₂₅	X ₂₆
3	t ₃	0	X ₃₁	X ₃₂	X ₃₃	X ₃₄	X ₃₅	X ₃₆
⋮	⋮		⋮	⋮	⋮	⋮	⋮	⋮
i	T _i	1	X _{i1}	X _{i2}	X _{i3}	X _{i4}	X _{i5}	X _{i6}

Keterangan :

i : 1,2,3,...,746

T_i : waktu *survival* untuk pasien ke-i

d_i : status pasien ke-i

X_{i1} : nilai variabel usia untuk pasien ke-i

X_{i2} : nilai variabel stadium untuk pasien ke-i

X_{i3} : nilai variabel jenis pengobatan untuk pasien ke-i

X_{i4} : nilai variabel penyakit penyerta untuk pasien ke-i

X_{i5} : nilai variabel komplikasi untuk pasien ke-i

X_{i6} : nilai variabel status anemia untuk pasien ke-i

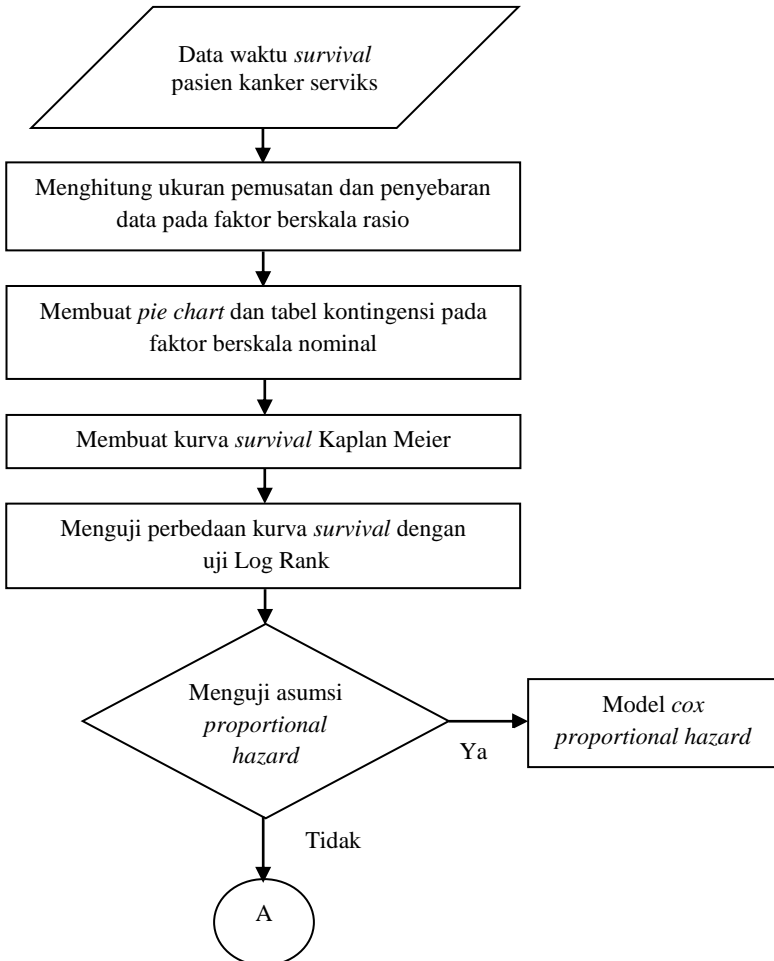
3.3 Metode Analisis Data

Terdapat enam tahapan untuk melakukan analisis data dalam penelitian ini, yaitu.

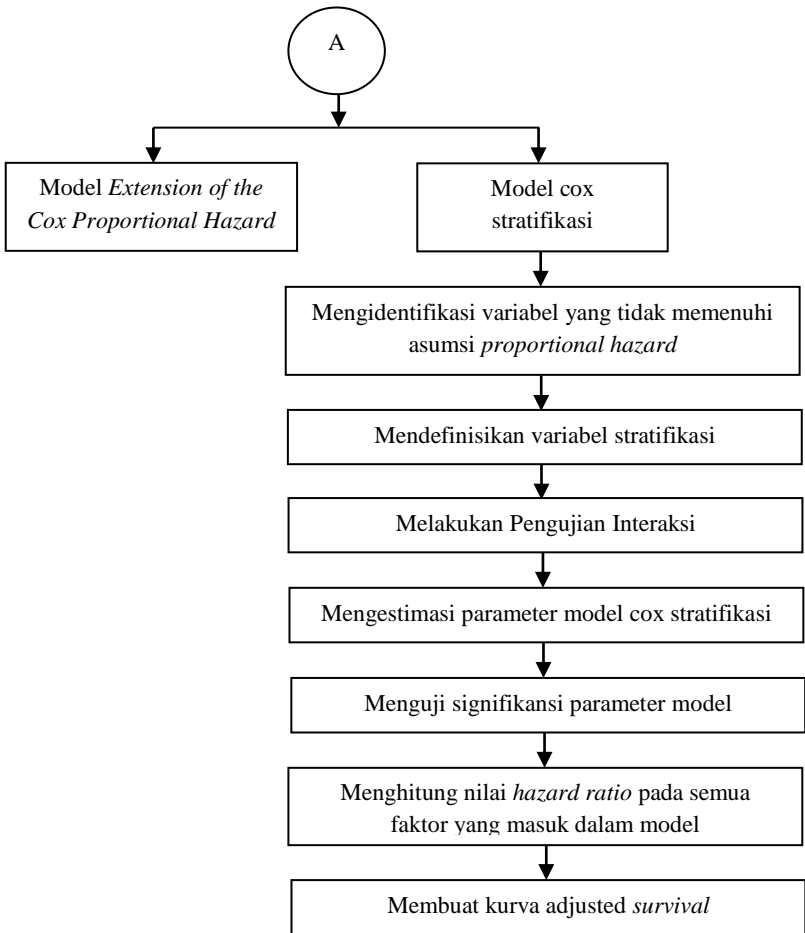
1. Mendeskripsikan karakteristik pasien kanker serviks berdasarkan waktu *survival* dan faktor yang diduga mempengaruhi ketahanan hidupnya.
 - a. Menghitung ukuran pemusatan dan penyebaran data pada variabel waktu *survival* dan usia.
 - b. Membuat *pie chart* dan tabel kontingensi pada variabel stadium, jenis pengobatan, penyakit penyerta, komplikasi, dan status anemia.
2. Menggambarkan kurva *survival* pasien kanker serviks berdasarkan stadium, jenis pengobatan, penyakit penyerta, komplikasi, dan status anemia dengan analisis Kaplan Meier.

3. Menguji perbedaan kurva *survival* pasien kanker serviks dalam berbagai kategori pada variabel stadium, jenis pengobatan, penyakit penyerta, komplikasi, dan status anemia dengan uji Log Rank.
4. Memeriksa asumsi *proportional hazard* pada faktor yang diduga mempengaruhi ketahanan hidup pasien kanker serviks.
 - a. Membuat plot $\ln[-\ln S(t)]$ terhadap waktu *survival* (T) untuk setiap variabel independen yang berskala nominal yaitu stadium, jenis pengobatan, penyakit penyerta, komplikasi, dan status anemia.
 - b. Melakukan uji *goodness of fit* untuk mendapatkan keputusan yang lebih objektif.
5. Membuat model cox stratifikasi, dengan tahapan sebagai berikut.
 - a. Mengidentifikasi variabel yang tidak memenuhi asumsi *proportional hazard*.
 - b. Mendefinisikan variabel baru (Z_g^*) yaitu variabel yang distratifikasi, dengan g kategori yang dimiliki oleh variabel tersebut.
 - c. Melakukan pengujian interaksi antara variabel stratifikasi dengan variabel independen lain yang masuk dalam model.
 - d. Menghitung estimasi parameter model cox stratifikasi tanpa interaksi.
 - e. Melakukan uji signifikansi parameter model secara serentak dan parsial.
 - f. Menghitung nilai *hazard ratio* pada semua variabel independen yang masuk ke dalam model.
6. Membuat kurva *adjusted survival* untuk mengetahui perbedaan probabilitas ketahanan hidup pasien kanker serviks berdasarkan variabel stratifikasi yaitu stadium.

Langkah-langkah yang telah dipaparkan sebelumnya dapat diringkas dalam bentuk kerangka penelitian seperti yang disajikan dalam Gambar 3.1.



Gambar 3.1 Tahapan Penelitian



Gambar 3.1 Tahapan Penelitian (Lanjutan)

BAB IV ANALISIS DAN PEMBAHASAN

4.1 Karakteristik Pasien Berdasarkan Waktu *Survival* dan Faktor-Faktor yang Mempengaruhi Ketahanan Hidup Kanker Serviks

Pada pembahasan awal, gambaran karakteristik pasien kanker serviks yang menjalani rawat inap di RSUD Dr. Soetomo Surabaya akan diberikan berdasarkan waktu *survival* dan faktor-faktor yang diduga mempengaruhi ketahanan hidup pasien. Faktor yang memiliki skala rasio yaitu waktu *survival* (T) dan usia (X_1) akan dihitung ukuran pemusatan dan penyebaran datanya, sementara untuk faktor yang memiliki skala nominal yang meliputi stadium (X_2), jenis pengobatan (X_3), penyakit penyerta (X_4), komplikasi (X_5), dan status anemia (X_6) akan digambarkan secara visual dan tabulasi silang.

4.1.1 Karakteristik Pasien Kanker Serviks Berdasarkan Waktu *Survival* (T)

Waktu *survival* pasien kanker serviks adalah waktu selama pasien kanker serviks menjalani perawatan di RSUD Dr. Soetomo Surabaya hingga pasien dinyatakan meninggal, berhenti atau pindah pengobatan, bertahan atau hidup dalam satuan hari yang terjadi saat periode penelitian yaitu mulai bulan Januari sampai dengan bulan Desember tahun 2014. Berikut ini merupakan karakteristik pasien kanker serviks berdasarkan waktu *survival*.

Tabel 4.1 Statistika Deskriptif Waktu *Survival* Pasien

Variabel		N	Rata-Rata	Min	Max	Deviasi Standar	Modus
Waktu <i>Survival</i> (T)	Hidup	710	48,25	1	331	58,34	3
	Meninggal	36	25,83	1	151	39,84	2,5,7

Berdasarkan Tabel 4.1, dari total 746 pasien kanker serviks yang menjalani rawat inap di RSUD Dr. Soetomo Surabaya, 710 pasien masih bertahan hidup dan 36 pasien meninggal. Pasien

kanker serviks yang meninggal memiliki rata-rata waktu *survival* sekitar 48 hari dengan waktu terpendek 1 hari dan paling lama 331 hari. Sementara itu, rata-rata waktu *survival* pasien yang meninggal adalah 26 hari dengan waktu terpendek 1 hari dan paling lama 151 hari. Pasien yang masih bertahan hidup paling banyak memiliki waktu *survival* 3 hari, sedangkan waktu *survival* untuk pasien yang meninggal paling banyak adalah 2 hari, 5 hari, dan 7 hari. Nilai deviasi standar untuk pasien yang bertahan hidup dan meninggal secara berturut adalah 58,34 hari dan 39,84. Nilai ini menunjukkan variasi waktu *survival* untuk pasien yang bertahan hidup dan meninggal.

4.1.2 Karakteristik Pasien Kanker Serviks Berdasarkan Faktor Usia (X_1)

Ketahanan hidup pasien kanker serviks dapat diprediksi berdasarkan faktor usia. Usia pasien dicatat ketika pertama kali datang ke rumah sakit selama periode penelitian. Pada tabel 4.1 akan ditunjukkan karakteristik pasien kanker serviks yang menjalani rawat inap di RSUD Dr. Soetomo Surabaya secara deskriptif berdasarkan faktor usia.

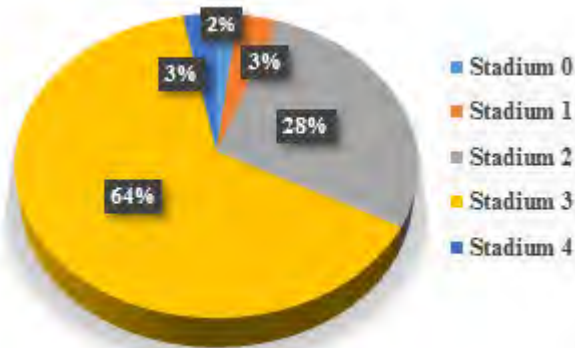
Tabel 4.2 Statistika Deskriptif Usia Pasien

Variabel	Rata-Rata	Minimum	Maximum	Deviasi Standar	Modus
Usia (X_1)	49,92	27	79	8,678	48

Berdasarkan Tabel 4.2, pasien kanker serviks yang menjalani rawat inap rata-rata berumur sekitar 50 tahun dengan usia 27 tahun dan 79 tahun sebagai usia termuda dan tertua. Sementara itu, karakteristik pasien kanker serviks yang menjalani rawat inap paling banyak adalah wanita berusia 48 tahun. Karakteristik ini sesuai dengan penelitian Nurwijaya, Andrijono & Suheimi, (2010) yang menyatakan bahwa Kanker serviks sering terjadi pada wanita usia 40 tahun ke atas. Nilai deviasi standar yaitu 8,678 menunjukkan variasi usia pasien kanker serviks.

4.1.3 Karakteristik Pasien Kanker Serviks Berdasarkan Faktor Stadium

Penyebab banyaknya kematian pasien kanker serviks salah satunya adalah karena pasien datang ke rumah sakit dalam keadaan sudah berada pada stadium lanjut yaitu diatas IIB. Gambaran distribusi pasien kanker serviks yang menjalani rawat inap di RSUD Dr. Soetomo Surabaya berdasarkan stadium ditunjukkan pada Gambar 4.1.



Gambar 4.1 Karakteristik Pasien Berdasarkan Stadium

Dapat dilihat pada Gambar 4.1, secara umum persentase pasien kanker serviks dengan stadium III memiliki total persentase yang paling besar yaitu 64% dari 746 pasien. Selanjutnya pasien kanker serviks dengan stadium II menempati posisi kedua setelah stadium III dengan persentase sebesar 28%. Pasien kanker serviks dengan stadium 0 sangat rendah dengan persentase 2%, sedangkan persentase 3% sama-sama dimiliki oleh pasien kanker serviks dengan stadium I dan IV.

Selain mengetahui karakteristik pasien kanker serviks secara umum, penting pula diketahui karakteristik pasien berdasarkan stadium dengan status pasien yaitu hidup atau meninggal seperti yang diberikan oleh Tabel 4.3. Berdasarkan Tabel 4.3, dapat dilihat bahwa dari total 1,88% pasien dengan stadium 0, 1,74% di antaranya bertahan hidup. Pada stadium I, seluruh pasien kanker serviks tidak mengalami *event* yaitu

meninggal. Sedangkan dari total 27,61% pasien pada stadium II dan 64,08% pasien pada stadium III, persentase pasien yang bertahan hidup secara berturut adalah 27,28% dan 61,53%.

Tabel 4.3 Tabulasi Silang Stadium dengan Status Pasien

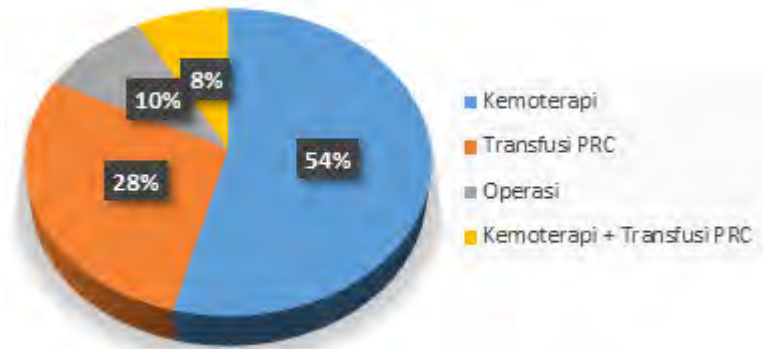
	Status Pasien		Total
	Hidup	Meninggal	
Stadium (X ₂)	0	1	14
	(1,74%)	(0,13%)	(1,88%)
	I	0	26
	(3,49%)	(0%)	(3,49%)
	II	1	206
	(27,48%)	(0,13%)	(27,61%)
	III	19	478
	(61,53%)	(2,55%)	(64,08%)
	IV	15	22
	(0,94%)	(2,01%)	(2,95%)
Total	710	36	746
	(95,17%)	(4,83%)	(100%)

Pada stadium IV, 0,94% dari 2,95% pasien mampu bertahan hidup. Jika dilihat dari persentase pasien kanker serviks setiap stadium, persentase pasien yang bertahan hidup lebih sedikit dari pada persentase pasien yang meninggal hanya dimiliki oleh stadium IV. Hal ini menunjukkan secara deskriptif bahwa peluang pasien kanker serviks pada stadium IV untuk hidup lebih kecil dari pada stadium yang lain.

4.1.4 Karakteristik Pasien Kanker Serviks Berdasarkan Faktor Jenis Pengobatan (X₃)

Terdapat empat jenis pengobatan atau tindakan yang disediakan RSUD Dr. Soetomo untuk menangani penyakit kanker serviks yaitu kemoterapi, transfusi PRC, Operasi, serta kombinasi kemoterapi dan transfusi PRC. Jenis pengobatan yang dijalani oleh pasien kanker serviks adalah berdasarkan keputusan dokter atau tenaga medis yang dilihat dari kondisi pasien sebelum menjalani pengobatan. Berikut ini pada Gambar 4.2 akan disajikan secara grafis karakteristik pasien kanker serviks yang

menjalani rawat inap berdasarkan jenis pengobatan yang dijalani pasien.



Gambar 4.2 Karakteristik Pasien Berdasarkan Jenis Pengobatan

Dari Gambar 4.2, dapat dilihat bahwa lebih dari separuh pasien kanker serviks menjalani pengobatan kemoterapi dalam proses penyembuhannya, dengan persentase sebesar 54%. Kemoterapi banyak dilakukan pada pasien yang sudah masuk pada stadium lanjut, karena kemoterapi dapat membunuh sel-sel kanker yang telah menyebar. Kemudian persentase pasien yang menjalani pengobatan transfusi PRC adalah 28%. Transfusi PRC diberikan pada pasien yang mengalami anemia. Sedangkan operasi banyak diberikan pada pasien kanker serviks dengan stadium 0 dan I. Pengobatan ini bertujuan untuk mengangkat sel-sel kanker. Persentase pasien kanker serviks yang menjalani operasi adalah 10%. Persentase ini cukup rendah, karena seperti yang telah dijelaskan sebelumnya bahwa sebagian besar pasien kanker yang datang di RSUD Dr. Soetomo sudah masuk pada stadium lanjut. Sementara persentase untuk kombinasi antara kemoterapi dan transfusi PRC adalah 8%.

Selanjutnya untuk mengetahui hubungan antara jenis pengobatan dengan status pasien yang hidup atau meninggal dapat dilihat melalui tabulasi silang yang disajikan dalam Tabel 4.4. Berdasarkan Tabel 4.4, jika dilihat bahwa berdasarkan pasien

kanker serviks yang mengalami *event* atau meninggal, persentase terbesar dimiliki pasien yang menjalani pengobatan transfusi PRC dengan nilai 2,55%.

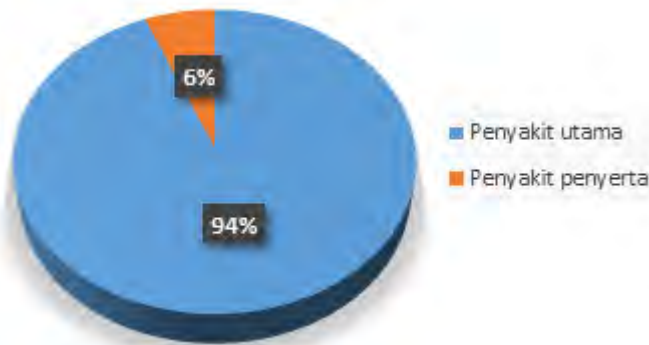
Tabel 4.4 Tabulasi Silang Jenis Pengobatan dengan Status Pasien

		Status Pasien		Total
		Hidup	Meninggal	
Jenis Pengobatan (X ₃)	Kemoterapi	397 (53,22%)	6 (0,80%)	403 (54,02%)
	Transfusi PRC	193 (25,87%)	19 (2,55%)	212 (28,42%)
	Operasi	67 (8,98%)	4 (0,54%)	71 (9,52%)
	Kemoterapi +Transfusi PRC	53 (7,10%)	7 (0,94%)	60 (8,04%)
	Total	710 (95,17%)	36 (4,83%)	746 (100%)

Persentase pasien yang menjalani pengobatan kemoterapi dan masih bertahan hidup adalah 53,22%. Persentase ini terbesar dari total persentase pasien yang bertahan hidup. Menurut ilmu kedokteran, kemoterapi cukup efektif diterapkan untuk pasien kanker yang sudah berada stadium lanjut, sedangkan transfusi PRC sebagian besar dijalani oleh pasien yang menderita anemia. Operasi diterapkan pada pasien dengan stadium dini, tujuannya adalah mengangkat sel kanker sebelum menyebar ke anggota tubuh yang lain. Sementara itu, kombinasi kemoterapi dan transfusi PRC diberikan oleh dokter kepada pasien dengan stadium lanjut yang juga menderita anemia.

4.1.5 Karakteristik Pasien Kanker Serviks Berdasarkan Faktor Penyakit Penyerta (X₄)

Kanker serviks bisa menjadi penyakit penyerta jika adanya kanker serviks disebabkan karena penyakit lain. Untuk mengetahui karakteristik pasien kanker serviks berdasarkan kedudukannya apakah menjadi penyakit utama atau penyerta dapat dilihat pada Gambar 4.3.



Gambar 4.3 Karakteristik Pasien Berdasarkan Penyakit Penyerta

Berdasarkan Gambar 4.3 dapat dilihat hampir seluruh kejadian kanker serviks menjadi penyakit utama bagi pasien dengan persentase 94%. Sedangkan persentase kanker serviks sebagai penyerta hanya 6%. Penyakit lain yang bisa menyebabkan kanker serviks adalah penyakit yang masih dalam jenis tumor ginekologi yaitu tumor yang menyerang sistem reproduksi wanita. Selanjutnya dalam Tabel 4.5 akan disajikan hubungan penyakit penyerta dengan status pasien secara deskriptif.

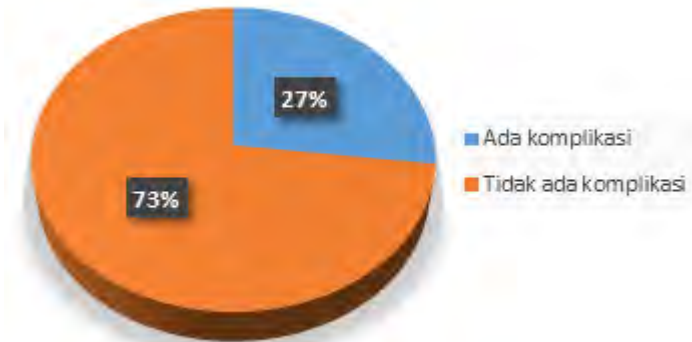
Tabel 4.5 Tabulasi Silang Penyakit Penyerta dengan Status Pasien

		Status Pasien		Total
		Hidup	Meninggal	
Penyakit Penyerta (X ₄)	Tidak	670 (89,81%)	30 (4,02%)	545 (93,83%)
	Ya	40 (5,36%)	6 (0,80%)	201 (6,17%)
Total		710 (95,17%)	36 (4,83%)	746 (100%)

Tabel 4.5 menunjukkan bahwa persentase pasien kanker serviks yang meninggal karena kanker serviks sebagai penyakit utama lebih besar dari pada kanker serviks sebagai penyakit penyerta yaitu 4,02% dibanding 0,80%.

4.1.6 Karakteristik Pasien Kanker Serviks Berdasarkan Faktor Komplikasi (X_5)

Salah satu faktor yang diduga dapat mempengaruhi lama waktu *survival* atau ketahanan hidup kanker serviks adalah adanya penyakit lain yang diderita atau sering disebut mengalami komplikasi karena kanker sudah menyebar ke anggota tubuh lain yang mengakibatkan terganggunya fungsi anggota tubuh tersebut. Komplikasi penyakit yang diderita oleh pasien tidak hanya satu jenis penyakit tetapi beberapa penyakit lain yang mematikan. Adanya komplikasi penyakit dapat memperburuk kondisi pasien, sehingga peluang untuk bertahan hidup semakin kecil. Berikut ini akan disajikan secara grafis dari karakteristik pasien kanker serviks berdasarkan ada tidaknya komplikasi penyakit.



Gambar 4.4 Karakteristik Pasien Berdasarkan Komplikasi

Dapat dilihat pada Gambar 4.4, pasien kanker serviks yang mengalami komplikasi lebih sedikit dibanding dengan yang tidak mengalami komplikasi, dengan persentase secara berurut sebesar 27% dan 73%. Selain mengetahui karakteristik pasien kanker serviks secara umum, penting pula diketahui karakteristik pasien berdasarkan komplikasi dengan status pasien yaitu hidup atau meninggal seperti yang diberikan oleh Tabel 4.5.

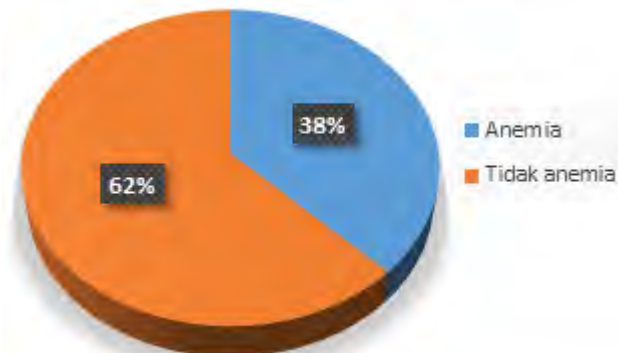
Tabel 4.6 Tabulasi Silang Komplikasi dengan Status Pasien

		Status Pasien		Total
		Hidup	Meninggal	
Komplikasi	Tidak	541 (72,52%)	4 (0,52%)	545 (73,06%)
	Ya	164 (21,98%)	32 (4,29%)	201 (26,94%)
Total		710 (95,17%)	36 (4,83%)	746 (100%)

Berdasarkan Tabel 4.6, dapat dilihat bahwa persentase pasien kanker serviks yang meninggal karena mengalami komplikasi adalah 4,29%. Sedangkan persentase pasien yang meninggal bukan karena mengalami komplikasi adalah 0,52%. Hal ini menunjukkan bahwa secara deskriptif peluang pasien kanker serviks yang mengalami komplikasi untuk bertahan hidup lebih rendah dari pada pasien yang tidak mengalami komplikasi.

4.1.7 Karakteristik Pasien Kanker Serviks Berdasarkan Faktor Anemia (X_6)

Berikut ini merupakan karakteristik pasien kanker serviks berdasarkan faktor anemia.

**Gambar 4.5** Karakteristik Pasien Berdasarkan Status Anemia

Anemia adalah berkurangnya kadar hemoglobin dalam darah. Jika kadar hemoglobin kurang dari 10 gr/dl, maka pasien dikatakan mengalami anemia. Kadar hemoglobin pasien kanker serviks diukur sebelum pengobatan. Status anemia juga digunakan oleh dokter atau tenaga medis untuk menentukan jenis pengobatan yang sesuai untuk pasien kanker serviks.

Gambar 4.5 menunjukkan bahwa 62% pasien kanker serviks tidak mengalami anemia, dan 38% mengalami anemia. Salah satu penyebab anemia pada pasien kanker serviks adalah akibat dari pendarahan. Pada pasien yang mengalami anemia, dokter memberikan pengobatan transfusi PRC untuk meningkatkan kadar hemoglobin dalam darah. Untuk mengetahui karakteristik pasien berdasarkan hubungan status anemia dengan status pasien dapat dilihat dengan tabulasi silang berikut.

Tabel 4.7 Tabulasi Silang Anemia dengan Status Pasien

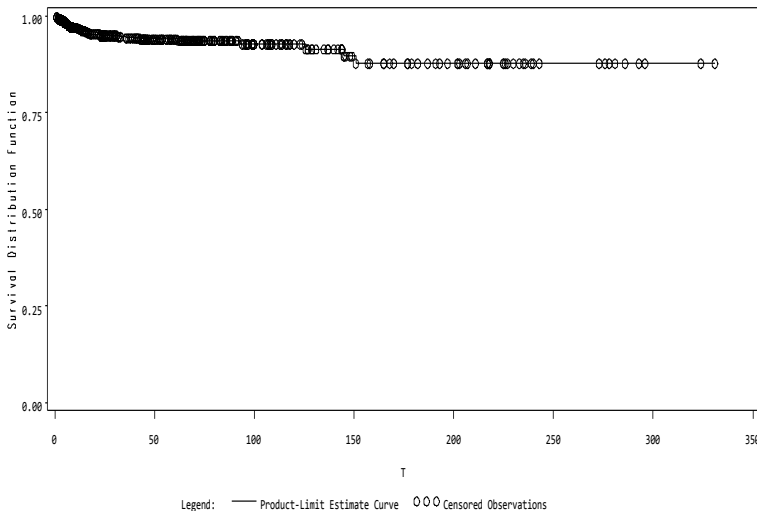
		Status Pasien		Total
		Hidup	Meninggal	
Anemia	Tidak	455 (60,99%)	11 (1,47%)	466 (62,47%)
	Ya	255 (34,18%)	25 (3,35%)	280 (37,53%)
Total		710 (95,17%)	36 (4,83%)	746 (100%)

Berdasarkan Tabel 4.7, dapat dilihat bahwa persentase pasien kanker serviks yang meninggal karena mengalami anemia adalah 3,35%. Sedangkan persentase pasien yang meninggal bukan karena mengalami anemia adalah 1,47%.

4.2 Kurva Survival Kaplan Meier dan Uji Log Rank

Kurva survival Kaplan Meier digunakan untuk mengetahui karakteristik kurva survival pasien kanker serviks berdasarkan faktor-faktor yang diduga mempengaruhi ketahanan hidup pasien kanker serviks yaitu stadium, jenis pengobatan, penyakit penyerta, komplikasi, dan status anemia,. Sedangkan uji Log Rank digunakan untuk membandingkan kurva *survival* dalam grup yang berbeda.

Sebelum mengetahui karakteristik dan perbedaan kurva *survival* kanker serviks berdasarkan faktor-faktor yang mempengaruhinya, terlebih dahulu dilakukan analisis deskriptif dengan kurva *survival* Kaplan Meier keseluruhan untuk mengetahui gambaran karakteristik secara umum kurva *survival* yang disajikan dalam Gambar 4.6.



Gambar 4.6 Kurva *Survival* Kaplan Meier Pasien Kanker Serviks

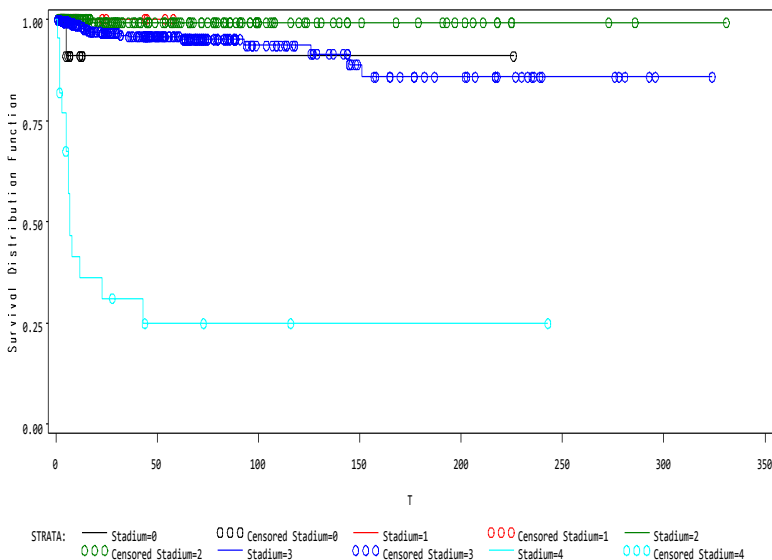
Berdasarkan dari Gambar 4.6, dapat dilihat bahwa kurva turun secara lambat hal ini dikarenakan banyak data tersensor artinya banyak pasien yang tidak mengalami *event* atau masih bertahan hidup selama satu tahun. Dari Gambar 4.6 juga dapat dilihat bahwa probabilitas ketahanan hidup satu tahun (*one year survival rate*) pasien kanker serviks di RSUD Dr. Soetomo masih tinggi yaitu berkisar antara 0,8 hingga 1.

Karakteristik kurva *survival* yang disajikan oleh kurva *survival* Kaplan Meier pada Gambar 4.6 merupakan gambaran karakteristik kurva *survival* secara umum. Selanjutnya akan dijelaskan karakteristik kurva *survival* pasien kanker serviks yang

menjalani rawat inap di RSUD Dr. Soetomo Surabaya berdasarkan faktor stadium, jenis pengobatan, penyakit penyerta, komplikasi dan status anemia. Kemudian dilanjutkan dengan uji Log Rank untuk mengetahui perbedaan kurva *survival* antar kategori dari setiap faktor tersebut.

4.2.1 Kurva *Survival* Kaplan Meier dan Uji Log Rank Pada Faktor Stadium (X_2)

Berikut ini disajikan kurva *survival* Kaplan Meier untuk stadium.



Gambar 4.7 Kurva *Survival* Kaplan Meier Pasien Kanker Serviks Berdasarkan Stadium

Pada Gambar 4.7, garis hitam menunjukkan kurva pasien kanker serviks dengan stadium 0, garis merah stadium I, garis hijau stadium II, garis biru tua stadium III dan garis biru muda stadium IV. Dari kurva Kaplan Meier tersebut, dapat dilihat

bahwa pada awal masuk rumah sakit sampai 350 hari, probabilitas ketahanan hidup pasien untuk stadium 0, I, II, dan III masih tinggi yaitu antara 0,75 hingga 1, artinya sebagian besar pasien dengan ke-empat stadium tersebut masih bertahan hidup selama satu tahun. Sedangkan kurva *survival* untuk stadium IV pada waktu awal masuk rumah sakit hingga 50 hari turun secara cepat, artinya probabilitas ketahanan hidupnya semakin menurun. Kemudian setelah 50 hari kurva *survival* terlihat konstan. Hal ini menunjukkan setelah 50 hari, probabilitas ketahanan hidup pasien rendah. Berdasarkan penjelasan tersebut diduga terdapat perbedaan kurva *survival* untuk stadium IV dengan ketiga stadium yang lain. Untuk membuktikan kebenaran dugaan, maka perlu dilakukan uji Log Rank.

Tabel 4.8 Hasil Uji Log Rank Berdasarkan Stadium

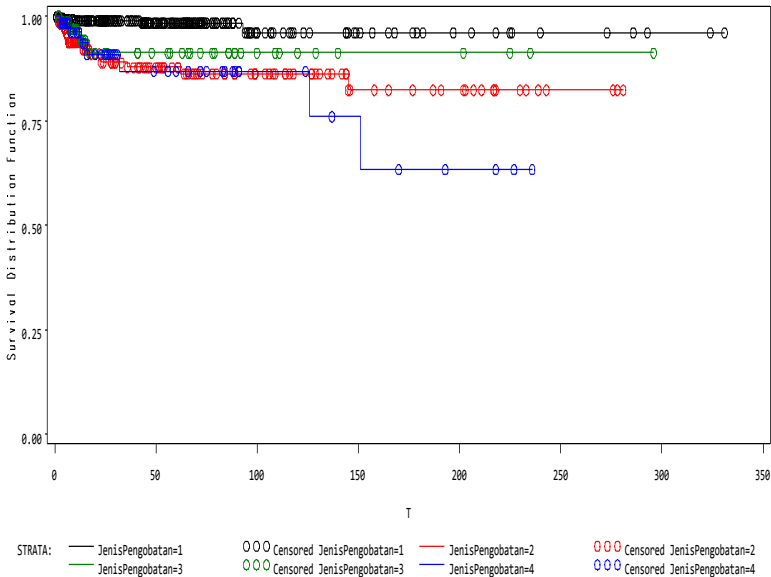
Log-Rank	df	<i>p-value</i>
287,5962	4	<0,0001

Berdasarkan hasil uji Log Rank yang disajikan pada Tabel 4.8, diperoleh nilai statistik uji sebesar 287,5962 dengan derajat bebas 4 didapatkan *p-value* uji ini sebesar <0,0001. Jika dibandingkan dengan nilai α yakni sebesar 0,01, maka *p-value* kurang dari α . Sehingga uji ini menghasilkan keputusan tolak H_0 . Artinya minimal ada satu perbedaan kurva *survival* antara stadium 0, stadium I, stadium II, stadium III, dan stadium IV. Kesimpulan ini telah sesuai dengan dugaan berdasarkan kurva *survival* Kaplan Meier pada Gambar 4.7, dimana terdapat perbedaan kurva *survival* antara stadium IV dengan stadium 0, I, II, dan stadium III.

4.2.2 Kurva *Survival* Kaplan Meier dan Uji Log Rank Pada Faktor Jenis Pengobatan (X_3)

Gambaran tentang karakteristik kurva *survival* berdasarkan variabel jenis pengobatan yang terdiri atas empat kategori yaitu kemoterapi dengan garis hitam, transfusi PRC dengan garis

merah, garis hijau untuk operasi, dan garis biru untuk kombinasi antara kemoterapi dan transfusi PRC akan disajikan dengan kurva *survival* Kaplan Meier dalam Gambar 4.8.



Gambar 4.8 Kurva *Survival* Kaplan Meier Pasien Kanker Serviks Berdasarkan Jenis Pengobatan

Berdasarkan Gambar 4.8, dapat dilihat bahwa kurva *survival* pada awal masuk rumah sakit hingga 350 hari untuk pasien kanker serviks yang menjalani pengobatan kemoterapi, transfusi PRC, dan operasi menunjukkan probabilitas ketahanan hidup yang masih tinggi. Begitu juga dengan kurva *survival* untuk pasien yang menjalani kombinasi kemoterapi dan transfusi PRC, pada awal masuk rumah sakit sampai sekitar 130 hari, probabilitas ketahanan hidupnya masih tinggi. Namun setelah 130 hari kurva *survival* turun yang menunjukkan probabilitas ketahanan hidup pasien setelah 130 hari juga lebih rendah. Sehingga dari kurva *survival* tersebut diduga terdapat perbedaan

kurva *survival* antara kombinasi pengobatan kemoterapi dan transfusi PRC dengan jenis pengobatan yang lain. Untuk mendukung dugaan tersebut, maka perlu dilakukan uji Log Rank seperti berikut.

Tabel 4.9 Hasil Uji Log Rank Berdasarkan Jenis Pengobatan

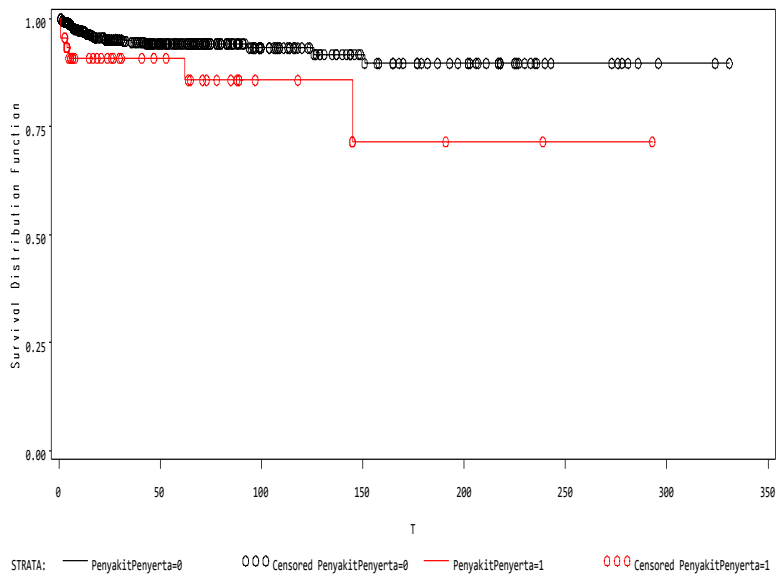
Log-Rank	df	<i>p-value</i>
23,5797	3	<0,0001

Dari hasil Uji Log Rank yang disajikan dalam Tabel 4.9, diperoleh nilai statistik uji sebesar 23,5797 dengan derajat bebas 3 didapatkan *p-value* uji ini sebesar <0,0001. Jika dibandingkan dengan nilai α yakni sebesar 0,01, maka *p-value* lebih kecil dari α . Sehingga tolak H_0 . Artinya minimal ada satu perbedaan waktu *survival* dalam variabel jenis pengobatan. Hal ini sesuai dengan dugaan kurva *survival* Kaplan Meier pada Gambar 4.8, yaitu terdapat perbedaan antara kurva *survival* jenis pengobatan kombinasi kemoterapi dan transfusi PRC dengan kurva *survival* jenis pengobatan kemoterapi, transfusi PRC, dan operasi.

4.2.3 Kurva Survival Kaplan Meier dan Uji Log Rank Pada Faktor Penyakit Penyerta (X_4)

Kurva *survival* Kaplan Meier untuk faktor penyakit penyerta disajikan dalam gambar 4.9. Berdasarkan Gambar 4.9, dapat dilihat secara umum kurva *survival* untuk pasien dengan kanker serviks sebagai penyakit utama berada dibawah kurva *survival* dengan kanker serviks sebagai penyakit utama. Hal ini menunjukkan probabilitas ketahanan hidup pasien kanker serviks sebagai penyakit penyerta lebih tinggi dari pada sebagai penyakit utama. Jika dilihat dari aspek medis, kurva *survival* ini tidak sesuai. Seharusnya kurva *survival* pasien dengan kanker serviks sebagai penyakit penyerta dibawah kurva *survival* penyakit utama. Kondisi ini disebabkan karena selama penelitian ditemukan penyakit lain yang mematikan pada pasien dengan kanker serviks sebagai penyakit penyerta. Sedangkan jika

diagnosis kanker serviks sebagai penyakit utama masih berada pada stadium dini, probabilitas ketahanan hidupnya masih tinggi. Sehingga diduga penyakit penyerta tidak mempengaruhi probabilitas ketahanan hidup kanker serviks.



Gambar 4.9 Kurva *Survival* Kaplan Meier Pasien Kanker Serviks Berdasarkan Penyakit Penyerta

Selanjutnya untuk menguji apakah terdapat perbedaan kurva *survival* antara dilakukan uji Log Rank untuk mengetahui ada tidaknya perbedaan antara kedua kurva *survival* pada Gambar 4.9 sebagai berikut.

Tabel 4.10 Hasil Uji Log Rank Berdasarkan Penyakit Penyerta

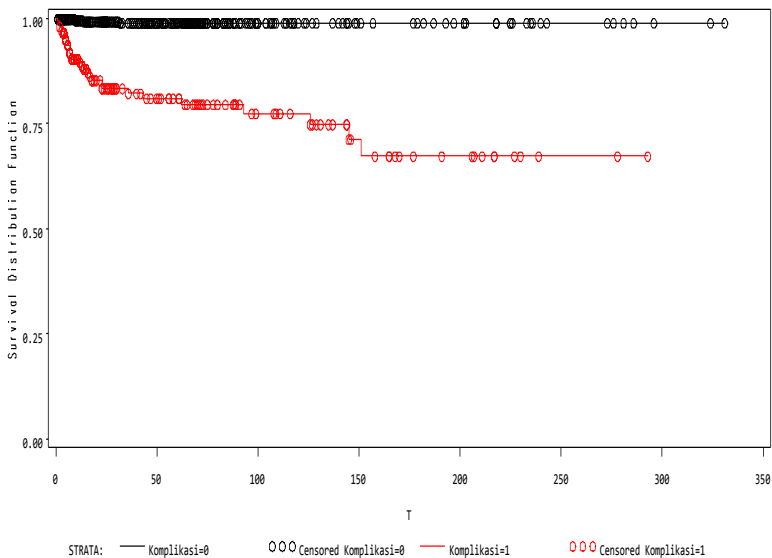
Log-Rank	df	p-value
5,9342	1	0,0148

Berdasarkan hasil uji Log Rank yang disajikan pada Tabel 4.10, diperoleh nilai statistik uji sebesar 5,9342 dengan derajat

bebas 1 didapatkan p -value uji ini sebesar 0,0148. Jika dibandingkan dengan nilai α yakni sebesar 0,01, maka p -value lebih dari α . Sehingga keputusannya adalah gagal tolak H_0 . Hal ini memberi kesimpulan bahwa tidak ada perbedaan kurva *survival* kanker serviks sebagai penyakit utama dan penyakit penyerta, sebagaimana terlihat pada Gambar 4.9 yang menunjukkan probabilitas kedua kurva *survival* yang masih tinggi.

4.2.4 Kurva *Survival* Kaplan Meier dan Uji Log Rank Pada Faktor Komplikasi (X_5)

Berikut disajikan kurva *survival* Kaplan Meier untuk faktor komplikasi.



Gambar 4.10 Kurva *Survival* Kaplan Meier Pasien Kanker Serviks Berdasarkan Komplikasi

Pada Gambar 4.10 garis hitam menunjukkan kurva pasien kanker serviks yang tidak mengalami komplikasi. Kurva tersebut membentuk garis sejajar yang disebabkan karena seluruh data

tersensor artinya tidak terdapat pasien yang mengalami *event* atau seluruh pasien yang tidak mengalami komplikasi mampu bertahan hidup dalam satu tahun. Sedangkan garis merah menunjukkan kurva pasien kanker serviks yang mengalami komplikasi. Dari kurva tersebut dapat dilihat terdapat beberapa data tersensor artinya tidak semua pasien kanker serviks yang mengalami komplikasi mengalami *event* yaitu meninggal.

Berdasarkan Gambar 4.10 dapat dilihat bahwa kurva untuk pasien kanker serviks yang mengalami komplikasi berada dibawah kurva pasien yang tidak mengalami komplikasi. Hal ini menunjukkan probabilitas ketahanan hidup pasien kanker serviks yang mengalami komplikasi lebih rendah dari pada pasien yang tidak mengalami komplikasi.

Pada awal masuk rumah sakit hingga 350 hari, kurva *survival* pasien yang tidak mengalami komplikasi cenderung konstan dan probabilitas ketahanan hidupnya masih tinggi. Sedangkan kurva *survival* untuk pasien yang mengalami komplikasi, pada awal masuk rumah sakit hingga akhir penelitian mengalami penurunan. Artinya seiring bertambahnya waktu *survival*, probabilitas ketahanan hidup pasien kanker serviks semakin rendah. Dari penjelasan yang telah diuraikan maka diduga terdapat perbedaan kurva *survival* pada pasien yang mengalami komplikasi dan tidak mengalami komplikasi. Untuk membuktikan kebenaran dugaan tersebut, maka dilakukan uji Log Rank yang disajikan dalam Tabel 4.11.

Tabel 4.11 Hasil Uji Log Rank Berdasarkan Komplikasi

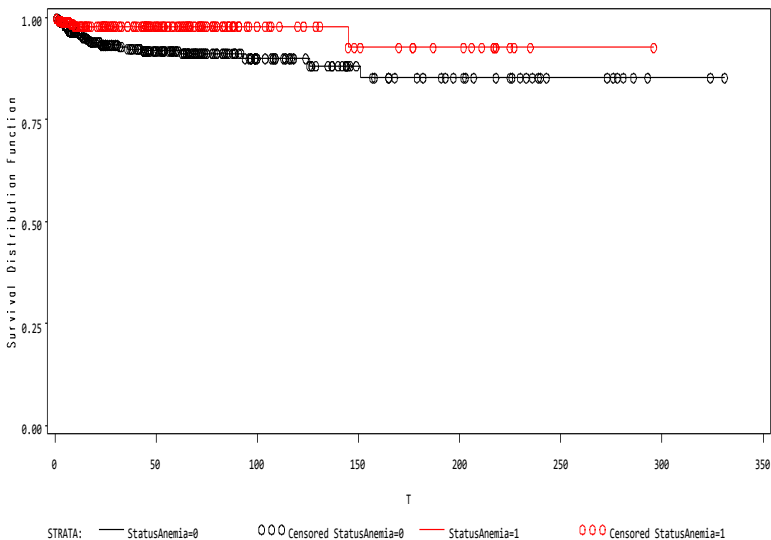
Log-Rank	df	<i>p-value</i>
70,1129	1	<0,0001

Berdasarkan hasil uji Log Rank yang disajikan pada Tabel 4.11, diperoleh nilai statistik uji sebesar 70,1129 dengan derajat bebas 1 dan *p-value* uji ini sebesar <0,0001. Jika dibandingkan dengan nilai α yakni sebesar 0,01, maka *p-value* kurang dari α . Sehingga uji ini menghasilkan keputusan tolak H_0 . Hal ini

memberi kesimpulan bahwa terdapat perbedaan kurva *survival* antara pasien kanker serviks yang mengalami komplikasi dengan pasien yang tidak mengalami komplikasi, sesuai dugaan berdasarkan Gambar 4.10.

4.2.5 Kurva *Survival* Kaplan Meier dan Uji Log Rank Pada Faktor Status Anemia (X_6)

Berikut disajikan kurva *survival* Kaplan Meier untuk faktor status anemia.



Gambar 4.11 Kurva *Survival* Kaplan Meier Pasien Kanker Serviks Berdasarkan Status Anemia

Pada Gambar 4.11, kurva dengan garis hitam untuk pasien kanker serviks yang tidak mengalami anemia dan kurva dengan garis merah untuk pasien yang mengalami anemia tidak berbeda jauh. Pada awal masuk rumah sakit hingga akhir penelitian, probabilitas kedua kurva *survival* tersebut masih tinggi. Hal ini menunjukkan bahwa secara grafis tidak ada perbedaan kurva

survival antara pasien kanker serviks yang tidak mengalami anemia dengan pasien yang mengalami anemia.

Selanjutnya untuk mengetahui kebenaran dugaan secara statistik bahwa adanya perbedaan kurva *survival* antara pasien kanker serviks yang tidak mengalami anemia dengan pasien yang mengalami anemia berdasarkan Gambar 4.11, maka perlu dilakukan uji Log Rank sebagai berikut.

Tabel 4.12 Hasil Uji Log-Rank Berdasarkan Status Anemia

Log-Rank	df	<i>p-value</i>
6,2971	1	0,0121

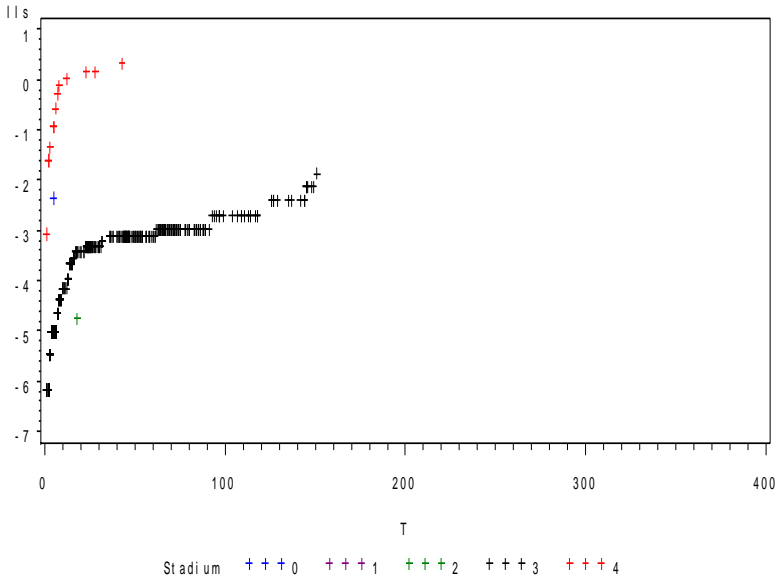
Berdasarkan Tabel 4.12, diperoleh nilai statistik uji sebesar 6,2971 dengan derajat bebas 1 dan *p-value* uji ini sebesar 0,0121. Jika dibandingkan dengan nilai α yakni sebesar 0,01, maka *p-value* lebih dari α . Sehingga uji ini menghasilkan keputusan gagal tolak H_0 . Hal ini memberi kesimpulan bahwa tidak ada perbedaan waktu *survival* antara pasien kanker serviks yang mengalami anemia dengan pasien yang tidak mengalami anemia.

4.3 Pembentukan Model Cox Stratifikasi

Sebelum membuat model, terlebih dahulu dilakukan pengujian asumsi *proportional hazard* pada faktor-faktor yang diduga mempengaruhi probabilitas ketahanan hidup pasien kanker serviks yaitu usia, stadium, jenis pengobatan, penyakit penyerta, komplikasi, dan status anemia. Metode yang digunakan pertama kalo adalah metode grafis. Karena dengan metode grafis saja tidak cukup untuk memeriksa asumsi *proportional hazard*, sehinggann dilanjutkan dengan uji *goodness of fit* untuk mendapatkan hasil yang objektif. Pemeriksaan asumsi *proportional hazard* secara grafis dilakukan dengan membuat plot $\ln[-\ln S(t)]$ terhadap waktu. Jika setiap kategori dari variabel dalam plot $\ln[-\ln S(t)]$ menunjukkan pola yang sejajar, maka variabel yang berkaitan telah memenuhi asumsi *proportional hazard*.

1. Faktor Stadium (X_2)

Berikut ini merupakan plot $\ln[-\ln S(t)]$ terhadap waktu untuk variabel stadium, dimana garis biru untuk stadium 0, garis hijau untuk stadium II, garis hitam untuk stadium III, dan garis merah untuk stadium IV.

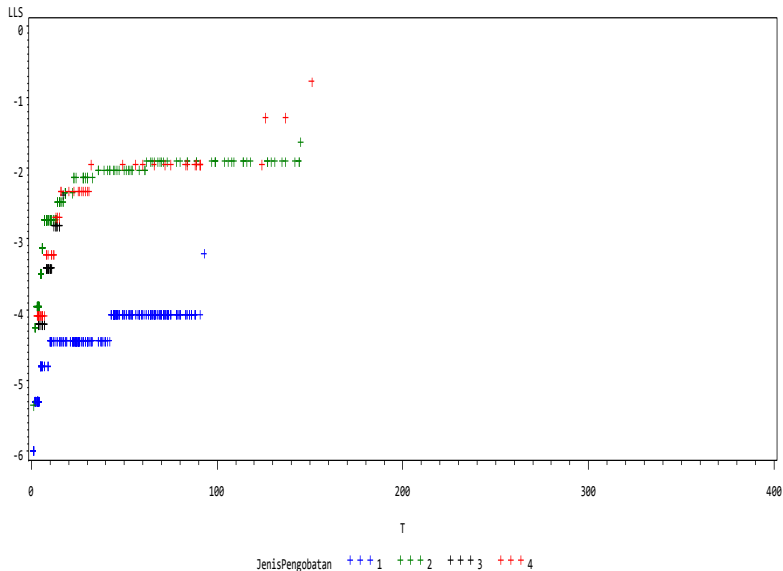


Gambar 4.12 Plot $\ln[-\ln S(t)]$ Faktor Stadium

Jumlah titik dalam setiap plot pada Gambar 4.12 tergantung pada jumlah pasien yang mengalami *event*. Plot untuk stadium I tidak terdapat dalam gambar karena semua pasien dengan stadium II tidak mengalami *event*. Dari Gambar 4.12, secara visual menunjukkan bahwa , plot antar kategori terlihat tidak sejajar. Sehingga diduga faktor stadium tidak memenuhi asumsi *proportional hazard* artinya variabel stadium independen terhadap waktu. Hal ini sesuai dengan ilmu kesehatan dimana semakin bertambahnya waktu, stadium pasien semakin meningkat.

2. Faktor Jenis Pengobatan (X_3)

Berikut merupakan plot $\ln[-\ln S(t)]$ terhadap waktu untuk faktor jenis pengobatan.



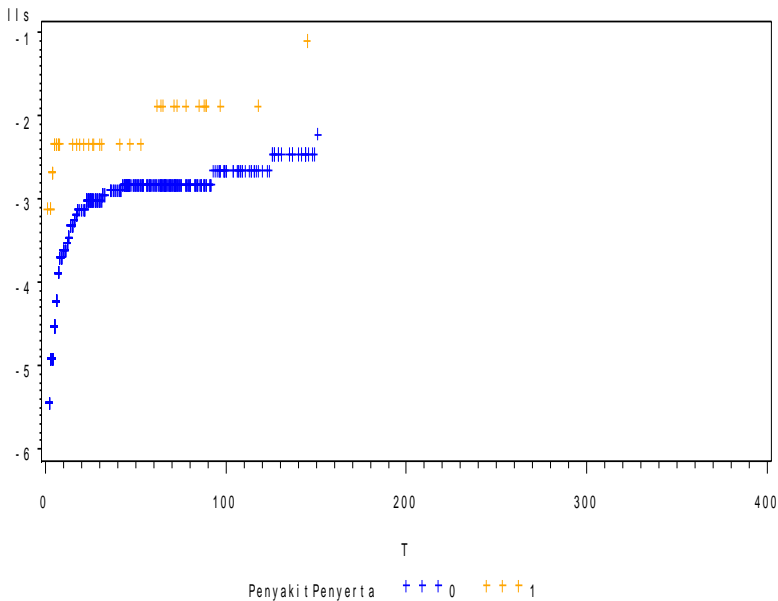
Gambar 4.13 Plot $\ln[-\ln S(t)]$ Faktor Jenis Pengobatan

Pada Gambar 4.13, plot berwarna biru menunjukkan jenis pengobatan kemoterapi, plot hijau untuk jenis pengobatan transfusi PRC, Jenis pengobatan operasi dengan warna hitam, dan plot merah untuk jenis pengobatan kombinasi kemoterapi dan transfusi PRC. Secara visual menunjukkan bahwa plot antar kategori jenis pengobatan yaitu kemoterapi dengan garis warna biru, transfusi PRC dengan garis warna hijau, garis hitam untuk jenis pengobatan operasi, merah untuk kombinasi pengobatan antara kemoterapi dan transfusi PRC tidak sejajar garis tidak sejajar dan saling berpotongan. Sehingga diduga faktor jenis pengobatan tidak memenuhi asumsi *proportional hazard* atau

independen terhadap waktu. Artinya bertambahnya waktu *survival*, tidak menentukan jenis pengobatan yang dijalani pasien.

3. Faktor Penyakit Penyerta (X_4)

Berikut ini merupakan plot $\ln[-\ln S(t)]$ terhadap waktu untuk faktor penyakit penyerta, dimana Dari Gambar 4.14, dapat dilihat bahwa plot untuk kanker serviks sebagai penyakit utama dan kanker serviks sebagai penyakit penyerta sejajar. Hal ini menunjukkan bahwa secara grafis faktor penyakit penyerta telah memenuhi asumsi *proportional hazard*.

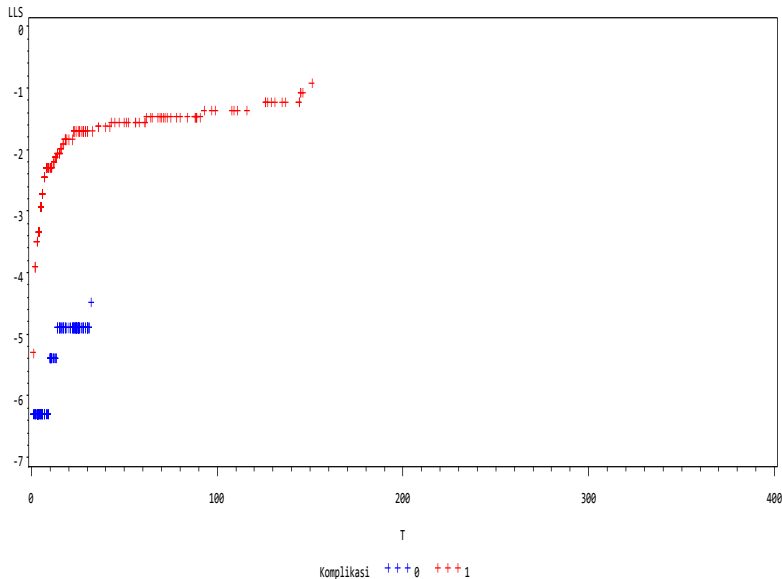


Gambar 4.14 Plot $\ln[-\ln S(t)]$ Faktor Penyakit Penyerta.

4. Faktor Komplikasi (X_5)

Berikut ini disajikan Plot $\ln[-\ln S(t)]$ terhadap waktu untuk faktor komplikasi dalam Gambar 4.15, dengan plot warna merah

untuk pasien yang tidak mengalami komplikasi dan plot biru untuk pasien yang mengalami komplikasi.



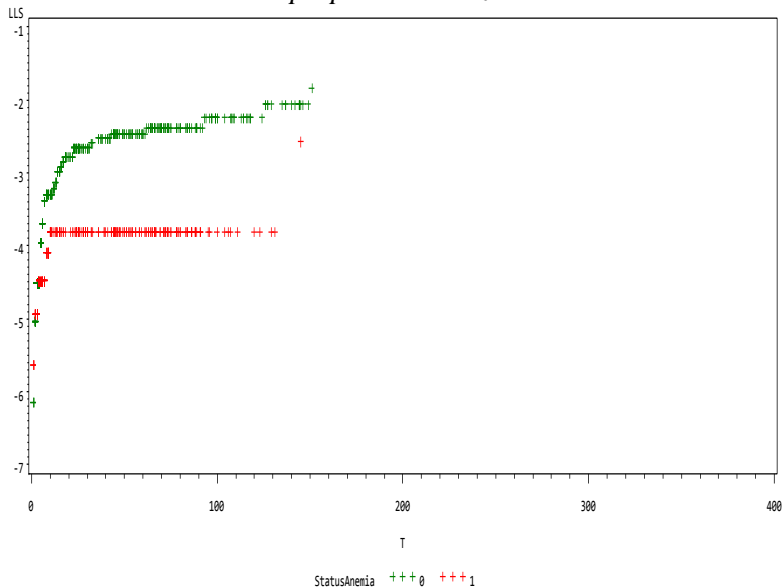
Gambar 4.15 Plot $\ln[-\ln S(t)]$ Faktor Komplikasi

Berdasarkan Gambar 4.15 tersebut dapat dilihat bahwa plot untuk pasien yang mengalami komplikasi dengan pasien yang tidak mengalami komplikasi sejajar. Artinya faktor komplikasi diduga memenuhi asumsi *proportional hazard*.

5. Faktor Status Anemia (X_6)

Gambar 4.16 merupakan plot $\ln[-\ln S(t)]$ terhadap waktu untuk faktor status anemia, dengan plot warna hijau untuk pasien yang tidak menderita anemia dan plot warna merah untuk pasien yang menderita anemia. Berdasarkan Gambar 4.16, dapat dilihat bahwa dari plot untuk pasien kanker serviks yang tidak mengalami anemia dengan pasien yang mengalami anemia tidak sejajar dan terdapat beberapa titik yang saling bersinggungan.

Artinya secara grafis variabel status anemia belum bisa dikatakan telah memenuhi asumsi *proportional hazard*.



Gambar 4.16 Plot $\ln[-\ln S(t)]$ Faktor Status Anemia

Berdasarkan metode grafis, terdapat beberapa variabel yang sulit diamati secara visual apakah telah memenuhi asumsi *proportional hazard*. Untuk memperoleh keputusan yang lebih objektif, maka pengujian asumsi *proportional hazard* dilanjutkan uji *goodness of fit*

Tabel 4.13 Hasil Uji *Goodness Of Fit*

Variabel	Korelasi	P(PH)	Keputusan
Usia (X_1)	0,06043	0,7263	Gagal Tolak H_0
Stadium (X_2)	0,80071	<0,0001	Tolak H_0
Jenis pengobatan (X_3)	0,08648	0,6160	Gagal Tolak H_0
Penyakit penyerta (X_4)	0,18093	0,2910	Gagal Tolak H_0
Komplikasi (X_5)	-0,20005	0,2421	Gagal Tolak H_0
Status anemia (X_6)	-0,13133	0,4452	Gagal Tolak H_0

Tabel 4.13 merupakan hasil uji *goodness of fit* untuk semua variabel independen. Dari tabel tersebut dapat dilihat bahwa dengan $\alpha=0,01$, semua *p-value* lebih besar dari α kecuali untuk variabel stadium. Artinya hanya variabel stadium yang memberikan keputusan tolak H_0 yang menunjukkan bahwa variabel stadium dependen terhadap waktu. Artinya semakin lama pasien menderita kanker serviks, maka stadiumnya akan meningkat. Karena terdapat variabel yang tidak memenuhi asumsi *proportional hazard*, maka dalam penelitian ini digunakan model cox stratifikasi untuk memodelkan data *survival* pasien kanker serviks di RSUD Dr. Soetomo Surabaya.

Model cox stratifikasi adalah salah satu metode yang dapat digunakan untuk pemodelan data *survival* jika terdapat satu atau lebih variabel yang tidak memenuhi asumsi *proportional hazard*. Model cox stratifikasi didapatkan dengan memodifikasi model *cox proportional hazard*. Modifikasi dilakukan dengan mengontrol variabel yang tidak memenuhi asumsi *proportional hazard* yaitu stadium. Pengontrolan dilakukan dengan cara menstratifikasi variabel stadium sebagai berikut.

Z^*_1 = stadium 0

Z^*_2 = stadium I

Z^*_3 = stadium II

Z^*_4 = stadium III

Z^*_5 = stadium IV

Adapun variabel yang dimasukkan ke dalam model adalah variabel-variabel yang memenuhi asumsi *proportional hazard*, yang meliputi.

X_1 = Usia

X_3 = Jenis Pengobatan

X_4 = Penyakit Penyerta

X_5 = Komplikasi

X_6 = Status Anemia

Sebelum membentuk model cox stratifikasi terlebih dahulu dilakukan pengujian apakah terdapat interaksi antara variabel stratifikasi yaitu stadium dengan variabel-variabel yang masuk

dalam model meliputi usia (X_1), jenis pengobatan (X_3), penyakit penyerta (X_4), komplikasi (X_5), dan status anemia (X_6). Adapun hasil pengujian interaksi disajikan dalam Tabel 4.13.

Tabel 4.14 Hasil Pengujian Interaksi

Model	-2ln L	<i>Likelihood Ratio</i>	df	<i>p-value</i>
Tanpa interaksi (R)	252,568	16,164	20	0,70640
Interaksi (F)	236,404			

Berdasarkan Tabel 4.14, ditunjukkan bahwa dengan derajat bebas 5 diperoleh nilai statistik uji *likelihood ratio* sebesar 16,164 dengan *p-value* 0,70640. Jika *p-value* dibandingkan dengan nilai α yakni sebesar 0,01 maka akan lebih besar ($0,70640 > 0,01$). Sehingga keputusannya adalah gagal tolak H_0 , artinya bahwa tidak ada interaksi antara variabel stadium dengan variabel usia, jenis pengobatan, penyakit penyerta, komplikasi, dan status anemia.

4.3.1 Estimasi Parameter dan Pengujian

Setelah diketahui bahwa tidak ada interaksi pada model berdasarkan hasil pengujian interaksi, langkah selanjutnya adalah membuat model. Berikut ini adalah hasil estimasi parameter model cox stratifikasi tanpa interaksi.

Tabel 4.15 Estimasi Parameter Model Cox Stratifikasi

Variabel	Estimasi Parameter	Chi-Square	<i>p-value</i>	Keputusan
Usia	-0,00187	0,0063	0,9365	Gagal tolak H_0
Jenis Pengobatan (2)	1,10464	2,1490	0,1427	Gagal tolak H_0
Jenis Pengobatan (3)	0,94149	1,6304	0,2016	Gagal tolak H_0
Jenis Pengobatan (4)	2,06489	6,1925	0,0128	Gagal tolak H_0
Penyakit Penyerta	0,89654	3,3352	0,0678	Gagal tolak H_0
Komplikasi	2,05915	11,1037	0,0009	Tolak H_0
Status Anemia	-0,81284	1,8668	0,1718	Gagal tolak H_0
<i>Likelihood Ratio</i>		39,896	<0,0001	Tolak H_0

Berdasarkan hasil estimasi parameter, diperoleh model cox stratifikasi tanpa interaksi adalah sebagai berikut.

Model Stadium 0

$$\begin{aligned}\hat{h}_1(t) = & \hat{h}_{01}(t) \exp(-0,00187 \text{ usia} + 1,10464 \text{ jenis pengobatan (2)} \\ & + 0,94149 \text{ jenis pengobatan (3)} + 2,06489 \text{ jenis pengobatan (4)} \\ & + 0,89654 \text{ penyakit penyerta} + 2,05915 \text{ komplikasi} \\ & - 0,81284 \text{ status anemia})\end{aligned}$$

Model Stadium I

$$\begin{aligned}\hat{h}_2(t) = & \hat{h}_{02}(t) \exp(-0,00187 \text{ usia} + 1,10464 \text{ jenis pengobatan (2)} \\ & + 0,94149 \text{ jenis pengobatan (3)} + 2,06489 \text{ jenis pengobatan (4)} \\ & + 0,89654 \text{ penyakit penyerta} + 2,05915 \text{ komplikasi} \\ & - 0,81284 \text{ status anemia})\end{aligned}$$

Model Stadium II

$$\begin{aligned}\hat{h}_3(t) = & \hat{h}_{03}(t) \exp(-0,00187 \text{ usia} + 1,10464 \text{ jenis pengobatan (2)} \\ & + 0,94149 \text{ jenis pengobatan (3)} + 2,06489 \text{ jenis pengobatan (4)} \\ & + 0,89654 \text{ penyakit penyerta} + 2,05915 \text{ komplikasi} \\ & - 0,81284 \text{ status anemia})\end{aligned}$$

Model Stadium III

$$\begin{aligned}\hat{h}_4(t) = & \hat{h}_{04}(t) \exp(-0,00187 \text{ usia} + 1,10464 \text{ jenis pengobatan (2)} \\ & + 0,94149 \text{ jenis pengobatan (3)} + 2,06489 \text{ jenis pengobatan (4)} \\ & + 0,89654 \text{ penyakit penyerta} + 2,05915 \text{ komplikasi} \\ & - 0,81284 \text{ status anemia})\end{aligned}$$

Model Stadium IV

$$\begin{aligned}\hat{h}_5(t) = & \hat{h}_{05}(t) \exp(-0,00187 \text{ usia} + 1,10464 \text{ jenis pengobatan (2)} \\ & + 0,94149 \text{ jenis pengobatan (3)} + 2,06489 \text{ jenis pengobatan (4)} \\ & + 0,89654 \text{ penyakit penyerta} + 2,05915 \text{ komplikasi} \\ & - 0,81284 \text{ status anemia})\end{aligned}$$

Dari lima model stratifikasi yang terbentuk, langkah selanjutnya adalah melakukan uji serentak untuk mengetahui kesesuaian model. Uji serentak dapat dilakukan dengan melihat statistik uji *Likelihood Ratio* yakni sebesar 39,8960, dan dengan derajat bebas 7 diperoleh *p-value* sebesar $<0,0001$. Nilai *p-value* ini akan dibandingkan dengan nilai α yakni sebesar 0,01. Karena *p-value* lebih kecil dari α ($<0,0001 < 0,01$) maka uji ini menghasilkan keputusan tolak H_0 . Berdasarkan keputusan ini, sehingga dapat disimpulkan bahwa minimal terdapat satu variabel yang berbeda signifikan atau berpengaruh dalam model cox stratifikasi yang terbentuk. Dengan kata lain, model cox stratifikasi telah sesuai digunakan untuk memodelkan data *survival* pasien kanker serviks yang menjalani rawat inap di RSUD Dr. Soetomo Surabaya.

Setelah pengujian serentak, model cox stratifikasi perlu dilakukan uji parsial untuk mengetahui variabel yang berpengaruh signifikan terhadap model. Dapat dilihat pada Tabel 4.14, bahwa *p-value* uji parsial untuk semua variabel kecuali komplikasi memiliki nilai yang lebih besar dari $\alpha=0,01$, sehingga gagal tolak H_0 . Sedangkan *p-value* untuk variabel komplikasi adalah 0,0009. Nilai ini lebih kecil dari α (0,01), sehingga tolak H_0 . Hal ini menunjukkan pada uji parsial menghasilkan kesimpulan hanya variabel komplikasi yang berpengaruh terhadap model, dengan kata lain, komplikasi berpengaruh terhadap ketahanan hidup satu tahun (*one year survival rate*) pasien kanker serviks yang menjalani rawat inap di RSUD Dr. Soetomo Surabaya. Hal ini telah sesuai dengan teori kesehatan yang menyatakan bahwa ketahanan hidup kanker serviks salah satunya dipengaruhi oleh komplikasi atau penyebaran kanker serviks ke anggota tubuh lain.

4.3.2 Interpretasi Model Cox Stratifikasi

Model cox stratifikasi yang terbentuk merupakan model tanpa interaksi, sehingga hanya memiliki satu nilai *hazard ratio*.

Interpretasi model cox stratifikasi dilakukan dengan melihat nilai *hazard ratio* dari setiap variabel yang digunakan dalam pemodelan.

Tabel 4.16 *Hazard Ratio* Model Cox Stratifikasi

Variabel	<i>Hazard Ratio</i>
Usia (X_1)	1,002
Jenis Pengobatan (2) ($X_3[2]$)	3,018
Jenis Pengobatan (3) ($X_3[2]$)	2,564
Jenis Pengobatan (4) ($X_3[2]$)	7,884
Penyakit Penyerta (X_4)	2,451
Komplikasi (X_5)	7,839
Status Anemia (X_6)	0,444

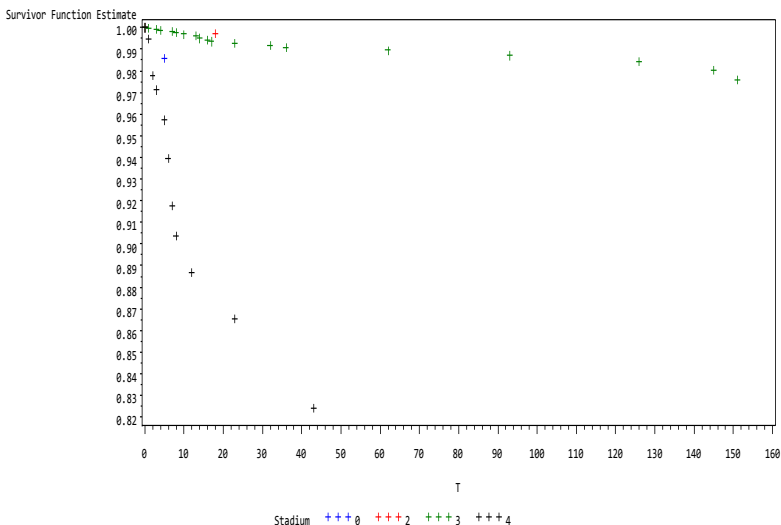
Berdasarkan Tabel 4.15 dapat dilihat bahwa nilai *hazard ratio* untuk usia adalah 1,002. Artinya setiap penambahan satu tahun usia pasien kanker serviks, resiko untuk mengalami *event* atau meninggal juga akan meningkat satu kali. Nilai *hazard ratio* untuk variabel jenis pengobatan kategori 2 atau transfusi PRC adalah 3,018. Artinya dibandingkan dengan jenis pengobatan kategori 1 yaitu kemoterapi, pasien yang ditangani dengan transfusi PRC memiliki resiko untuk meninggal sebesar 3 kali. Untuk variabel jenis pengobatan kategori 3 yaitu operasi memiliki nilai *hazard ratio* sebesar 2,564. Nilai ini bermakna resiko pasien yang melakukan operasi memiliki resiko meninggal sebesar 2,564 kali dibandingkan dengan pasien yang menjalani kemoterapi. Sedangkan nilai *hazard ratio* untuk jenis pengobatan kategori 4 yaitu kombinasi kemoterapi dan transfusi PRC adalah 7,884. Artinya dibandingkan dengan pasien yang mejalani kemoterapi, resiko pasien yang menjalani pengobatan kombinasi mengalami *event* atau meninggal adalah sebesar 7,884 kali.

Nilai *hazard ratio* untuk variabel penyakit penyerta adalah 2,451 yang bermakna bahwa resiko pasien dengan kanker serviks sebagai penyakit penyerta untuk meninggal adalah sebesar 2,451 kali dibanding dengan kanker serviks sebagai penyakit utama.

Untuk variabel yang berpengaruh signifikan yaitu komplikasi nilai *hazard ratio* adalah 7,839. Nilai ini bermakna pasien kanker serviks yang mengalami komplikasi memiliki resiko untuk meninggal 7,839 lebih besar dari pada pasien yang tidak mengalami komplikasi. Nilai *hazard ratio* untuk variabel status anemia adalah 0,444. Artinya resiko pasien yang tidak anemia untuk mengalami *event* atau meninggal adalah $1/0,444=2,252$ kali dibanding pasien yang menderita anemia.

4.3.3 Kurva *Adjusted Survival*

Kurva *adjusted survival* dibuat untuk melihat perbedaan kurva survival probabilitas ketahanan hidup pasien kanker serviks yang menjalani rawat inap di RSUD Dr. Soetomo Surabaya berdasarkan variabel stratifikasi yaitu stadium seperti yang



Gambar 4.17 Kurva *Adjusted Survival* Pasien Kanker Serviks Berdasarkan Variabel Stadium

Gambar 4.17 dapat dilihat terdapat empat plot dengan warna berbeda. Plot warna hitam untuk stadium 0, plot merah untuk stadium II, plot hijau untuk stadium III, dan stadium IV dengan plot berwarna biru. Untuk stadium I, hasil estimasi fungsi *survival* tidak muncul karena semua data dalam stadium tersebut tersensor.

Berdasarkan Gambar 4.17 dapat dilihat bahwa kurva *survival* untuk stadium II berada diatas kurva *survival* yang lain, kemudian disusul dengan kurva *survival* untuk stadium III, stadium 0 dan stadium IV. Dari penjelasan tersebut dapat diartikan bahwa bahwa probabilitas pasien kanker serviks yang mampu bertahan hidup paling tinggi adalah pasien kanker serviks dengan stadium II, kemudian stadium 0, dan stadium III. Sedangkan probabilitas yang paling rendah dimiliki oleh stadium IV dengan estimasi fungsi *survival* yang beragam mulai dari 1 hingga mendekati 0.

BAB V

KESIMPULAN DAN SARAN

5.1 Kesimpulan

Berdasarkan hasil analisis dan pembahasan maka diperoleh kesimpulan sebagai berikut.

1. Karakteristik pasien kanker serviks di RSUD Dr. Soetomo Surabaya adalah sebagai berikut.
 - Berdasarkan karakteristik usia, rata-rata pasien kanker serviks berusia 50 tahun.
 - Sebagian besar pasien kanker serviks datang ke rumah sakit sudah pada stadium III, dengan persentase 64%. Dan persentase terbesar pasien yang meninggal juga dimiliki oleh stadium III, yaitu 2,55%.
 - Jenis Pengobatan yang paling banyak dijalani pasien kanker serviks adalah kemoterapi dengan persentase 54%. Sementara persentase pasien meninggal yang tertinggi adalah pasien dengan pengobatan transfusi PRC yaitu 2,55%.
 - Persentase kanker serviks sebagai penyakit utama lebih besar dibanding penyakit penyerta, dengan persentase 93,83% dan 6,17%.
 - Dengan persentase 4,29% dari total 4,83% pasien yang meninggal, menunjukkan bahwa sebagian besar pasien meninggal karena mengalami komplikasi.
 - Persentase pasien kanker serviks yang menderita anemia dan meninggal lebih tinggi dibandingkan pasien yang tidak anemia dengan persentase 3,35%.
2. Secara dekriptif berdasarkan kurva *survival* Kaplan Meier dan uji Log Rank menunjukkan bahwa terdapat perbedaan kurva *survival* pada variabel stadium, jenis pengobatan, dan komplikasi yaitu.
 - Probabilitas ketahanan hidup pasien untuk stadium IV lebih rendah dari pada stadium yang lain.

- Probabilitas pasien dengan jenis pengobatan kombinasi kemoterapi dan transfusi PRC lebih rendah dari pada jenis pengobatan yang lain.
 - Probabilitas ketahanan hidup pasien yang mengalami komplikasi lebih rendah dari pada pasien yang tidak mengalami komplikasi.
3. Berdasarkan pemeriksaan asumsi *proportional hazard*, diperoleh hasil bahwa variabel stadium tidak memenuhi asumsi. Sedangkan dari hasil pemodelan cox stratifikasi diperoleh kesimpulan bahwa faktor yang mempengaruhi ketahanan hidup satu tahun (*one year survival rate*) pasien kanker serviks adalah komplikasi. Sementara berdasarkan kurva *adjusted survival* diketahui bahwa pasien kanker serviks dengan stadium IV memiliki probabilitas ketahanan hidup yang paling rendah.

5.2 Saran

Berdasarkan analisis dan pembahasan serta kesimpulan yang didapatkan, ada beberapa hal yang dapat menjadi rekomendasi baik untuk penelitian selanjutnya.

1. Pada penelitian selanjutnya, waktu penelitian sebaiknya diperpanjang. Karena ketahanan hidup kanker serviks lebih efektif jika diukur selama lima tahun setelah didiagnosis.
2. Jika waktu penelitian tetap dibatasi selama satu tahun, maka *event* yang digunakan sebaiknya “membaik”. Namun harus didefinisikan secara jelas menurut ilmu kedokteran kondisi pasien yang bisa dikatakan membaik ketika keluar dari rumah sakit.
3. Penambahan faktor yang diduga mempengaruhi ketahanan hidup kanker serviks dari aspek kedokteran pada penelitian berikutnya dapat dipertimbangkan. Misalnya yang berkaitan dengan perkembangan sel kanker serviks.

DAFTAR PUSTAKA

- Ata, S., & Tekin, M., (2007), Cox Regression Model with Nonproportional Hazard Applied to Lung Cancer Survival Data. *Hacettepe Journal of Mathematics and Statistics*, (2), 157 – 167.
- American Cancer Society. (2014). “*Cancer Facts and Figures*”. Atlanta : American Cancer Society.
- Collet, D. (1994). *Modelling Survival Data in Medical Research*. London: Chapman and Hall.
- Cox, D.R., & Oakes, D. (1984). *Analysis of Survival Data*. London: Chapman and Hall.
- Dalimartha, S. (2004). *Deteksi Dini Kanker dan Simulasi Anti Kanker*. Jakarta: Penebar Swadaya.
- De Vita, V.T, Hellman, S, & Rosenberg, S.A. (5th Eds). (1997). *Cancer: Principles & practice of oncology*. Philadelphia: Lippincott-raven publishers.
- Dinas Kesehatan, 2014. *Hilangkan Mitos Tentang Kanker*. Jakarta: Kementerian Kesehatan. Republik Indonesia.
- Dwipoyono. (2009). Kebijakan Pengendalian Penyakit Kanker Serviks di Indonesia. *Indonesian Journal of Cancer*, 3(3), Juli-September.
- Gayatri, Dewi. (2002). *Hubungan stadium dengan ketahanan hidup 5 tahun pasien kanker serviks di RSUPN Cipto Mangunkusumo dan RSK Dharmais*. Jakarta, Depok :FKMUI
- Globocan. (2012). Estimated Cancer Incidence, Mortality and Prevelence Worldwide in 2012. [Online] Available at: http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_cancer.aspx
- Gonzales, C.V, Dupuy, J.F, & Lopez, M.F. (2013). Stratified Cox Regression Analysis of Survival under CIMAvax Vaccine. *Journal of Cancer Therapy*, (4), 8-14.
- Guo, S. (2010). *Survival Analysis*. New York: Oxford University Press, Inc.

- Hosmer, D.W, & Lameshow, S. (2008). *Applied Survival Analysis Regression Modelling of Time to Event Data*. Willey: New Jersey
- Kleinbaum,D.G.,& Klein, M. (2005). *Survival Analysis, A Self-Learning Text*. New York: Springer.
- Lintang, M. A., (2013). *Penerapan Regresi Stratified Cox dengan Metode Conditional 1 Pada Data Kejadian Berulang Tidak Identik*: Jurusan Matematika-Universitas Brawijaya.
- Jawa Pos National Network. (2014). Sehari 10 Pasien Baru Kanker Serviks. [Online] Available at:<http://www.jpnn.com/read/2014/10/11/262921/Sehari,10-Pasien-Baru-Kanker-Serviks->
- Le,C.T. (1997). *Applied Survival Analysis*. New York: John Wiley and Sons,Inc.
- Mardjikoeno, Prastowo. (1999). *Tumor Ganas Alat Genital*. Jakarta : Yayasan Bina Pustaka Sarwono Prawiroharjo
- National Cancer Institute. (2014). Understanding Prognosis Factors Aand Statistics About Survival. [Online] Available at:<http://www.cancer.gov/cancertopics/diagnosisstaging/prognosis>
- Nurwijaya, H., Andrijono & Suheimi, H. (2010). *Cegah dan Deteksi Kanker Serviks*. Jakarta: Elex Media.
- Prawiroharjo,Sarwono. (2010). *Ilmu Kandungan*. Jakarta: EGC.
- Putri, R.M, (2008). *Pemodelan Regresi Cox Terhadap Faktor Yang Mempengaruhi Ketahanan Hidup Penderita Kanker Serviks*: Jurusan Statistika-ITS.
- Sirait, A.M., Iwan, A, Farid, A. (1997). Ketahanan Hidup Penderita Kanker Serviks di Rumah Sakit Cipto Mangun Kusumo Jakarta. *Majalah Obstet Ginekol*, 21(3), 183-190
- Tim Kanker-Serviks.net, (2010). Panduan Lengkap Menghadapi Bahaya Kanker Serviks. [Online] Available at: <http://www.kanker-serviks.net/>
- WHO, 2013. *Human Papillomavirus (HPV) and Cervical Cancer*, s.l.: World Health Organization (WHO).

- Wijayanti, Rina. (2014). *Perbandingan Analisis Regresi Cox dan Analisis Survival Bayesian Pada Ketahanan Hidup Kanker Serviks di RSUD Dr.Soetomo Surabaya*: Jurusan Statistika-ITS.
- Yayasan Kanker Indonesia, (2013). Press Release Training of Trainers Pap Tes dan IVA Serviks. [Online] Available at: <https://www.facebook.com/kankerindonesia/posts/506094629486926>

(Halaman ini sengaja dikosongkan)

LAMPIRAN

Lampiran 1. Data Waktu *Survival* dan Enam Faktor yang diduga Mempengaruhi Ketahanan Hidup Pasien Kanker Serviks di RSUD Dr. Soetomo Surabaya Tahun 2014

No	T	d	X ₁	X ₂	X ₃	X ₄	X ₅	X ₆
1	3	0	59	3	1	0	0	0
2	2	1	48	4	2	0	1	0
3	157	0	43	3	1	0	0	0
4	4	0	55	2	1	0	0	0
5	44	0	56	3	2	0	0	1
6	6	1	34	4	2	0	1	1
7	45	0	71	3	1	0	0	0
8	78	0	49	2	1	0	0	0
9	4	0	52	3	1	0	0	0
10	23	0	31	3	1	0	0	0
11	23	0	51	3	1	0	0	0
12	97	0	49	3	1	0	0	0
.
.
.
745	15	0	50	1	3	0	0	1
746	67	0	47	3	3	0	1	0

Keterangan:

T : Waktu *Survival*

d : Status Sensor (0= tersensor; 1= *event*)

X₁ : Usia

X₂ : Stadium (0= stadium 0; 1=stadium I; 2=stadium II;
3=stadium III; 4=stadium IV)

- X₃ : Jenis Pengobatan (1= kemoterapi; 2= transfusi PRC;
3=operasi; 4=kemoterapi dan transfusi PRC)
X₄ : Penyakit Penyerta (0= penyakit utama; 1= penyakit penyerta)
X₅ : Komplikasi (0= tidak ada komplikasi; 1=ada komplikasi)
X₆ : Status Anemia (0=tidak anemia; 1=anemia)

Lampiran 2. *Syntax* SAS Membuat Kurva Kaplan Meier Secara Keseluruhan, Berdasarkan Faktor Stadium, Jenis Pengobatan, Penyakit Penyerta, Komplikasi, dan Status Anemia

1. *Syntax* SAS Membuat Kurva Kaplan Meier Secara Keseluruhan

```
proc lifetest data=work.st method=km plots=(s);
time T*d(0);
run;
```

2. *Syntax* SAS Membuat Kurva Kaplan Meier Berdasarkan Faktor Stadium

```
proc lifetest data=work.st method=km plots=(s);
time T*d(0);
strata Stadium;
run;
```

3. *Syntax* SAS Membuat Kurva Kaplan Meier Berdasarkan Faktor Jenis Pengobatan

```
proc lifetest data=work.st method=km plots=(s);
time T*d(0);
strata JenisPengobatan;
run;
```

4. *Syntax* SAS Membuat Kurva Kaplan Meier Berdasarkan Faktor Penyakit Penyerta

```
proc lifetest data=work.st method=km plots=(s);  
time T*d(0);  
strata PenyakitPenyerta;  
run;
```

5. *Syntax* SAS Membuat Kurva Kaplan Meier Berdasarkan Faktor Komplikasi

```
proc lifetest data=work.st method=km plots=(s);  
time T*d(0);  
strata Komplikasi;  
run;
```

6. *Syntax* SAS Membuat Kurva Kaplan Meier Berdasarkan Faktor Status Anemia

```
proc lifetest data=work.st method=km plots=(s);  
time T*d(0);  
strata StatusAnemia;  
run;
```

Lampiran 3. *Syntax* SAS Membuat Plot $\ln[-\ln S(t)]$ Berdasarkan Faktor Stadium, Jenis Pengobatan, Penyakit Penyerta, Komplikasi, dan Status Anemia

1. *Syntax* SAS Membuat Plot $\ln[-\ln S(t)]$ Berdasarkan Faktor Stadium

```
proc lifetest data=work.st method=km outsurv=dog;
time T*d(0);
strata Stadium;
run;
-----
data cat;
set dog;
lls=log(-log(survival));
run;
-----
symbol1 color=blue;
symbol2 color=yellow;
symbol3 color=green;
symbol4 color=black;
symbol5 color=red;
-----
proc gplot data=cat;
plot lls*T=Stadium;
run;
```

2. *Syntax* SAS Membuat Plot $\ln[-\ln S(t)]$ Berdasarkan Variabel Jenis Pengobatan

```
proc lifetest data=work.st method=km outsurv=dog;
time T*d(0);
strata JenisPengobatan;
run;
-----
data cat;
set dog;
lls=log(-log(survival));
run;
-----
symbol1 color=blue;
symbol2 color=green;
symbol3 color=black;
symbol4 color=red;
-----
proc gplot data=cat;
plot lls*T=JenisPengobatan;
run;
```

3. *Syntax* SAS Membuat Plot $\ln[-\ln S(t)]$ Berdasarkan Variabel Penyakit Penyerta

```
proc lifetest data=work.st method=km outsurv=dog;
time T*d(0);
strata PenyakitPenyerta;
run;
-----
data cat;
set dog;
lls=log(-log(survival));
run;
-----
symbol1 color=blue;
symbol2 color=red;
-----
proc gplot data=cat;
plot lls*T=PenyakitPenyerta;
run;
```

4. *Syntax* SAS Membuat Plot $\ln[-\ln S(t)]$ Berdasarkan Variabel Komplikasi

```
proc lifetest data=work.st method=km outsurv=dog;
time T*d(0);
strata Komplikasi;
run;
-----
data cat;
set dog;
lls=log(-log(survival));
run;
-----
symbol1 color=blue;
symbol2 color=red;
-----
proc gplot data=cat;
plot lls*T=Komplikasi;
run;
```

5. *Syntax* SAS Membuat Plot $\ln[-\ln S(t)]$ Berdasarkan Variabel Status Anemia

```
proc lifetest data=work.st method=km outsurv=dog;
time T*d(0);
strata StatusAnemia;
run;
-----
data cat;
set dog;
lls=log(-log(survival));
run;
-----
symbol1 color=green;
symbol2 color=red;
-----
proc gplot data=cat;
plot lls*T=StatusAnemia;
run;
```

Lampiran 4. *Syntax* SAS Uji *Goodness Of Fit*

```

proc tphreg data=work.st;
class Stadium JenisPengobatan/ref=first;
model T*d(0)=Usia Stadium JenisPengobatan
PenyakitPenyerta Komplikasi StatusAnemia;
output out=resid ressch=RUsia RStadium RJenisPengobatan
RPenyakitPenyerta RKomplikasi RStatusAnemia;
run;
-----
proc print data=resid;
run;
-----
data events;
set resid;
if d=1;
run;
-----
proc rank data=events out=ranked ties=mean;
var T;
ranks timerank;
run;
-----
proc print data=ranked;
run;
-----
proc corr data=ranked nosimple;
var RUsia RStadium RJenisPengobatan RPenyakitPenyerta
RKomplikasi RStatusAnemia;
with timerank;
run;

```

Lampiran 5. *Syntax* SAS Pemodelan Cox Stratifikasi tanpa Interaksi

```

proc tphreg data=work.st;
class JenisPengobatan/ref=first;
model T*d(0)= Usia JenisPengobatan PenyakitPenyerta
Komplikasi StatusAnemia;
strata Stadium;
run;

```


Lampiran 6. *Syntax* SAS Pemodelan Cox Stratifikasi dengan Interaksi

```
proc phreg data=work.st;
model T*d(0)=Usia JenisPengobatan PenyakitPenyerta
Komplikasi StatusAnemia
S1_U S1_JP S1_PP S1_K S1_SA
S2_U S2_JP S2_PP S2_K S2_SA
S3_U S2_JP S3_PP S3_K S3_SA
S4_U S4_JP S4_PP S4_K S4_SA ;
STRATA Stadium;
S1_U=Stadium1*Usia;
S1_JP=Stadium1*JenisPengobatan;
S1_PP=Stadium1*PenyakitPenyerta;
S1_K=Stadium1*Komplikasi;
S1_SA=Stadium1*StatusAnemia;
S2_U=Stadium2*Usia;
S2_JP=Stadium2*JenisPengobatan;
S2_PP=Stadium2*PenyakitPenyerta;
S2_K=Stadium2*Komplikasi;
S2_SA=Stadium2*StatusAnemia;
S3_U=Stadium3*Usia;
S3_JP=Stadium3*JenisPengobatan;
S3_PP=Stadium3*PenyakitPenyerta;
S3_K=Stadium3*Komplikasi;
S3_SA=Stadium3*StatusAnemia;
S4_U=Stadium4*Usia;
S4_JP=Stadium4*JenisPengobatan;
S4_PP=Stadium4*PenyakitPenyerta;
S4_K=Stadium4*Komplikasi;
S4_SA=Stadium4*StatusAnemia;
run;
```

Lampiran 7. *Syntax* SAS untuk Pengujian Interaksi Pada Model Cox Stratifikasi

```
data test;
reduced =252.568;
full =236.404;
df=20;
p_value =1-probchi(reduced-full,df);
run;
-----
proc print data=test;
run;
```

Lampiran 8. *Syntax* SAS untuk Membuat Kurva *Adjusted Survival*

```
data in1;
input Usia JenisPengobatan PenyakitPenyerta Komplikasi
StatusAnemia;
cards;
50 1 0 0 0
;
-----
proc tphreg data=work.st;
class JenisPengobatan/ref=first;
model T*d(0)=Usia JenisPengobatan PenyakitPenyerta
Komplikasi StatusAnemia;
strata Stadium;
baseline covariates=in1 out=out1 survival=s1/nomean;
run;
-----
symbol1 color=blue;
symbol2 color=red;
symbol3 color=green;
symbol4 color=black;
symbol5 color=yellow;
proc gplot data=out1;
plot s1*T=Stadium;
run;
```

Lampiran 9 Output SAS Uji Log Rank Pada Faktor Stadium, Jenis Pengobatan, Penyakit Penyerta, Komplikasi, dan Status Anemia

1. Output SAS Uji Log Rank Pada Faktor Stadium

The SAS System

09:06 Thursday, May 30, 2015 791

The LIFETEST Procedure

Testing Homogeneity of Survival Curves for T over Strata

Rank Statistics

Stadium	Log-Rank	Wilcoxon
0	0.576	377.0
1	-0.837	-485.0
2	-9.305	-4423.0
3	-4.696	-3857.0
4	14.263	8388.0

Covariance Matrix for the Log-Rank Statistics

Stadium	0	1	2	3	4
0	0.41659	-0.01156	-0.12205	-0.27333	-0.00966
1	-0.01156	0.80960	-0.23467	-0.54465	-0.01873
2	-0.12205	-0.23467	7.33108	-6.76398	-0.21039
3	-0.27333	-0.54465	-6.76398	8.06353	-0.48158
4	-0.00966	-0.01873	-0.21039	-0.48158	0.72036

Covariance Matrix for the Wilcoxon Statistics

Stadium	0	1	2	3	4
0	134932	-4633	-38524	-88345	-3430
1	-4633	282977	-82152	-189132	-7060
2	-38524	-82152	1938605	-1755779	-62149
3	-88345	-189132	-1755779	2176920	-143663
4	-3430	-7060	-62149	-143663	216302

Test of Equality over Strata

Test	Chi-Square	DF	Pr > Chi-Square
Log-Rank	287.5962	4	<.0001
Wilcoxon	329.3011	4	<.0001
-2Log(LR)*	82.7649	4	<.0001

2. *Output SAS Uji Log Rank Pada Faktor Jenis Pengobatan*

The SAS System				09:06 Thursday, May 30, 2015 815			
The LIFETEST Procedure							
Testing Homogeneity of Survival Curves for T over Strata							
Rank Statistics							
Jenis Pengobatan		Log-Rank	Wilcoxon				
1		-13.718	-6603.0				
2		9.044	5004.0				
3		0.714	442.0				
4		3.959	1157.0				
Covariance Matrix for the Log-Rank Statistics							
JenisPengobatan	1	2	3	4			
1	8.72626	-5.30422	-1.78363	-1.63841			
2	-5.30422	7.07652	-0.91291	-0.85939			
3	-1.78363	-0.91291	2.97440	-0.27785			
4	-1.63841	-0.85939	-0.27785	2.77564			
Covariance Matrix for the Wilcoxon Statistics							
JenisPengobatan	1	2	3	4			
1	2360965	-1422305	-502969	-435691			
2	-1422305	1884972	-249073	-213594			
3	-502969	-249073	827784	-75741			
4	-435691	-213594	-75741	725027			
Test of Equality over Strata							
Test	Chi-Square	DF	Pr > Chi-Square				
Log-Rank	23.5797	3	<.0001				
Wilcoxon	19.8945	3	0.0002				
-2Log(LR)	21.3577	3	<.0001				

3. *Output* SAS Uji Log Rank Pada Faktor Penyakit Penyerta

The SAS System

09:06 Thursday, May 30, 2015 836

The LIFETEST Procedure

Testing Homogeneity of Survival Curves for T over Strata

Rank Statistics

Penyakit Penyerta	Log-Rank	Wilcoxon
0	-3.6238	-1925.0
1	3.6238	1925.0

Covariance Matrix for the Log-Rank Statistics

PenyakitPenyerta	0	1
0	2.21288	-2.21288
1	-2.21288	2.21288

Covariance Matrix for the Wilcoxon Statistics

PenyakitPenyerta	0	1
0	561424	-561424
1	-561424	561424

Test of Equality over Strata

Test	Chi-Square	DF	Pr > Chi-Square
Log-Rank	5.9342	1	0.0148
Wilcoxon	6.6004	1	0.0102
-2Log(LR)	3.5396	1	0.0599

4. *Output SAS Uji Log Rank Pada Faktor Komplikasi*

The SAS System

09:06 Thursday, May 30, 2015 857

The LIFETEST Procedure

Testing Homogeneity of Survival Curves for T over Strata

Rank Statistics

Komplikasi	Log-Rank	Wilcoxon
0	-22.206	-10649
1	22.206	10649

Covariance Matrix for the Log-Rank Statistics

Komplikasi	0	1
0	7.03283	-7.03283
1	-7.03283	7.03283

Covariance Matrix for the Wilcoxon Statistics

Komplikasi	0	1
0	1870607	-1870607
1	-1870607	1870607

Test of Equality over Strata

Test	Chi-Square	DF	Pr > Chi-Square
Log-Rank	70.1129	1	<.0001
Wilcoxon	60.6227	1	<.0001
-2Log(LR)	60.4410	1	<.0001

5. *Output SAS Uji Log Rank Pada Faktor Status Anemia*

The SAS System

09:06 Thursday, May 30, 2015 878

The LIFETEST Procedure

Testing Homogeneity of Survival Curves for T over Strata

Rank Statistics

Status Anemia	Log-Rank	Wilcoxon
0	7.2502	3222.0
1	-7.2502	-3222.0

Covariance Matrix for the Log-Rank Statistics

StatusAnemia	0	1
0	8.34745	-8.34745
1	-8.34745	8.34745

Covariance Matrix for the Wilcoxon Statistics

StatusAnemia	0	1
0	2248017	-2248017
1	-2248017	2248017

Test of Equality over Strata

Test	Chi-Square	DF	Pr > Chi-Square
Log-Rank	6.2971	1	0.0121
Wilcoxon	4.6180	1	0.0316
-2Log(LR)	6.3650	1	0.0116

Lampiran 10. Output SAS Estimasi Parameter Model Cox Stratifikasi tanpa Interaksi

The SAS System		07:11 Thursday, June 2, 2015 107			
The TPHREG Procedure					
Model Information					
Data Set	WORK.ST				
Dependent Variable	T	T			
Censoring Variable	d	d			
Censoring Value(s)	0				
Ties Handling	BRESLOW				
Number of Observations Read		746			
Number of Observations Used		746			
Class Level Information					
Class	Value	Design Variables			
JenisPengobatan	1	0	0	0	
	2	1	0	0	
	3	0	1	0	
	4	0	0	1	
Summary of the Number of Event and Censored Values					
Stratum	Stadium	Total	Event	Censored	Percent Censored
1	0	14	1	13	92.86
2	1	26	0	26	100.00
3	2	206	1	205	99.51
4	3	478	19	459	96.03
5	4	22	15	7	31.82

Total		746	36	710	95.17
Convergence Status					
Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.					

108

The SAS System

07:11 Thursday, June 2, 2015

The TPHREG Procedure

Model Fit Statistics

Criterion	Without Covariates	With Covariates
-2 LOG L	292.464	252.568
AIC	292.464	266.568
SBC	292.464	277.653

Testing Global Null Hypothesis: BETA=0

Test	Chi-Square	DF	Pr > ChiSq
Likelihood Ratio	39.8960	7	<.0001
Score	45.6070	7	<.0001
Wald	30.5544	7	<.0001

Type 3 Tests

Effect	DF	Wald	
		Chi-Square	Pr > ChiSq
Usia	1	0.0063	0.9365
JenisPengobatan	3	7.1653	0.0668
PenyakitPenyerta	1	3.3352	0.0678
Komplikasi	1	11.1037	0.0009
StatusAnemia	1	1.8668	0.1718

Analysis of Maximum Likelihood Estimates

Parameter	DF	Parameter Estimate	Standard Error	Chi-Square	Pr > ChiSq	Hazard Ratio	Variable Label
Usia	1	0.00187	0.02342	0.0063	0.9365	1.002	Usia
JenisPengobatan	2	1.10464	0.75353	2.1490	0.1427	3.018	JenisPengobatan2
JenisPengobatan	3	0.94149	0.73734	1.6304	0.2016	2.564	JenisPengobatan3
JenisPengobatan	4	2.06489	0.82978	6.1925	0.0128	7.884	JenisPengobatan4
PenyakitPenyerta	1	0.89654	0.49092	3.3352	0.0678	2.451	PenyakitPenyerta
Komplikasi	1	2.05915	0.61795	11.1037	0.0009	7.839	Komplikasi
StatusAnemia	1	-0.81284	0.59491	1.8668	0.1718	0.444	StatusAnemia

Lampiran 11. Output SAS Estimasi Parameter Model Cox Stratifikasi dengan Interaksi

The SAS System

07:11 Thursday, June 2, 2015 109

The PHREG Procedure

Model Information

Data Set	WORK.ST	
Dependent Variable	T	T
Censoring Variable	d	d
Censoring Value(s)	0	
Ties Handling	BRESLOW	

Number of Observations Read	746
Number of Observations Used	746

Summary of the Number of Event and Censored Values

Stratum	Stadium	Total	Event	Censored	Percent Censored
1	0	14	1	13	92.86
2	1	26	0	26	100.00
3	2	206	1	205	99.51
4	3	478	19	459	96.03
5	4	22	15	7	31.82

Total		746	36	710	95.17

Convergence Status

Convergence criterion (GCONV=1E-8) satisfied.

Model Fit Statistics

Criterion	Without Covariates	With Covariates
-2 LOG L	292.464	236.404
AIC	292.464	274.404
SBC	292.464	304.491

The SAS System

07:11 Thursday, June 2, 2015 110

The PHREG Procedure

Testing Global Null Hypothesis: BETA=0

Test	Chi-Square	DF	Pr > ChiSq
Likelihood Ratio	56.0599	19	<.0001
Score	60.4101	19	<.0001
Wald	29.3024	19	0.0614

Analysis of Maximum Likelihood Estimates

Variable	DF	Parameter Estimate	Standard Error	Chi-Square	Pr > ChiSq	Hazard Ratio	Variable Label
Usia	1	-2.28177	296.98992	0.0001	0.9939	0.102	Usia
JenisPengobatan	1	0.71183	0.23635	9.0707	0.0026	2.038	JenisPengobatan
PenyakitPenyerta	1	13.17133	27692	0.0000	0.9996	525095.1	PenyakitPenyerta
Komplikasi	1	-5.08930	5777	0.0000	0.9993	0.006	Komplikasi
StatusAnemia	1	-8.71741	13400	0.0000	0.9995	0.000	StatusAnemia
S1_U	0	0	
S1_JP	0	0	
S1_PP	0	0	
S1_K	0	0	
S1_SA	0	0	
S2_U	1	-1.17594	582.68556	0.0000	0.9984	0.309	
S2_JP	1	1.23708	1733	0.0000	0.9994	3.446	
S2_PP	1	-13.13876	78610	0.0000	0.9999	0.000	
S2_K	1	49.49663	49084	0.0000	0.9992	3.134E21	
S2_SA	1	-5.04853	21086	0.0000	0.9998	0.006	
S3_U	1	2.28661	296.98992	0.0001	0.9939	9.842	
S3_PP	1	-12.51552	27692	0.0000	0.9996	0.000	
S3_K	1	6.41788	5777	0.0000	0.9991	612.704	
S3_SA	1	8.67971	13400	0.0000	0.9995	5882.318	
S4_U	1	2.32681	296.98993	0.0001	0.9937	10.245	
S4_JP	1	-0.33111	0.55865	0.3513	0.5534	0.718	
S4_PP	1	-11.60049	27692	0.0000	0.9997	0.000	
S4_K	1	22.15197	6049	0.0000	0.9971	4.1733E9	
S4_SA	1	7.91004	13400	0.0000	0.9995	2724.497	

Lampiran 12. Simulasi Perhitungan Uji *Goodness Of Fit*

T	d	Clinic (x_1)	Prison (x_2)	Dose (x_3)
428	1	1	0	50
275	1	0	1	55
262	0	1	0	55
183	1	1	0	30
259	1	0	1	65
714	1	1	0	55
438	1	1	1	65
796	0	1	1	60
892	1	0	0	50
393	1	1	1	65

1. Membangun model cox *proportional hazard*

Analysis of Maximum Likelihood Estimates						
Variable	DF	Parameter Estimate	Standard Error	Chi-Square	Pr > ChiSq	Hazard Ratio
x1	1	0.05261	0.89411	0.0035	0.9531	1.054
x2	1	1.78331	1.22458	2.1207	0.1453	5.950
x3	1	-0.12695	0.08055	2.4836	0.1150	0.881

Taksiran parameter $\hat{\beta}_1 = 0,05261$, $\hat{\beta}_2 = 1,78331$, dan $\hat{\beta}_3 = -0,12695$ digunakan untuk menghitung residual *Schoenfeld*. Berikut merupakan perhitungan residual *Schoenfeld*.

T	d	x _{1j}	x _{2j}	x _{3j}	$\exp(\beta' x_i)$	$\sum_{i \in R(t_{(j)})} \exp(\beta' x_i)$
183	1	1	0	30	0.02338	0.04236
259	1	0	1	65	0.00155	0.01898
262	0	1	0	55	0.00098	0.01743
275	1	0	1	55	0.00552	0.01645
393	1	1	1	65	0.00164	0.01093
428	1	1	0	50	0.00185	0.00930
438	1	1	1	65	0.00164	0.00745
714	1	1	0	55	0.00098	0.00581
796	0	1	1	60	0.00309	0.00484
892	1	0	0	50	0.00175	0.00175

$x_{ij} \exp(\beta' x_i)$	$\sum_{i \in R(t_{(j)})} x_{ij} \exp(\beta' x_i)$	$E\{x_{ij} R(t_{(j)})\}$	$PR_{ij} = x_{ij} - E\{x_{ij} R(t_{(j)})\}$
0.02338	0.03354	0.79168	0.20832
0.00000	0.01016	0.53512	-0.53512
0.00098	0.01016		
0.00000	0.00918	0.55794	-0.55794
0.00164	0.00918	0.83981	0.16019
0.00185	0.00754	0.81163	0.18837
0.00164	0.00570	0.76496	0.23504
0.00098	0.00406	0.69885	0.30115
0.00309	0.00309		
0.00000	0.00000	0.00000	0.00000

$x_{2j} \exp(\beta' \mathbf{x}_l)$	$\sum_{l \in R(t_{(j)})} x_{2j} \exp(\beta' \mathbf{x}_l)$	$E\langle x_{2j} R(t_{(j)}) \rangle$	$PR_{2j} = x_{2j} - E\langle x_{2j} R(t_{(j)}) \rangle$
0.00000	0.01343	0.31703	-0.31703
0.00155	0.01343	0.70746	0.29254
0.00000	0.01188		
0.00552	0.01188	0.72194	0.27806
0.00164	0.00636	0.58147	0.41853
0.00000	0.00472	0.50783	-0.50783
0.00164	0.00472	0.63364	0.36636
0.00000	0.00309	0.53060	-0.53060
0.00309	0.00309		
0.00000	0.00000	0.00000	0.00000

$x_{3j} \exp(\beta' \mathbf{x}_l)$	$\sum_{l \in R(t_{(j)})} x_{3j} \exp(\beta' \mathbf{x}_l)$	$E\langle x_{3j} R(t_{(j)}) \rangle$	$PR_{3j} = x_{3j} - E\langle x_{3j} R(t_{(j)}) \rangle$
0.70139	1.79117	42.28099	-12.28099
0.10086	1.08978	57.40564	7.59436
0.05381	0.98893		
0.30373	0.93512	56.83251	-1.83251
0.10631	0.63138	57.75827	7.24173
0.09229	0.52508	56.48422	-6.48422
0.10631	0.43279	58.09060	6.90940
0.05381	0.32649	56.14729	-1.14729
0.18512	0.27268		
0.08756	0.08756	50.00000	0.00000

2. Membuat variabel *rank survival time*.

T	d	x1	x2	x3	RT_j
183	1	1	0	30	1
259	1	0	1	65	2
262	0	1	0	55	
275	1	0	1	55	3
393	1	1	1	65	4
428	1	1	0	50	5
438	1	1	1	65	6
714	1	1	0	55	7
796	0	1	1	60	
892	1	0	0	50	8

1. Menghitung kolerasi antara variabel residual *Schoenfeld* dengan *rank survival time*.

PR_{1j}	PR_{2j}	PR_{3j}	RT_j	$(PR_{1j} - \overline{PR}_{1j})$	$(PR_{2j} - \overline{PR}_{2j})$	$(PR_{3j} - \overline{PR}_{3j})$	$(RT_j - \overline{RT}_j)$
0.2083	-0.3170	-12.2810	1	0.20832	-0.31703	-12.281	-3.5
-0.5351	0.2925	7.5944	2	-0.53512	0.292536	7.594299	-2.5
-0.5579	0.2781	-1.8325	3	-0.55794	0.278058	-1.83257	-1.5
0.1602	0.4185	7.2417	4	0.16019	0.418529	7.241671	-0.5
0.1884	-0.5078	-6.4842	5	0.188373	-0.50784	-6.48428	0.5
0.2350	0.3664	6.9094	6	0.235039	0.366354	6.909342	1.5
0.3011	-0.5306	-1.1473	7	0.301146	-0.53061	-1.14735	2.5
0	0	0	8	-1.4E-07	-3.1E-06	-6.1E-05	3.5
\overline{PR}_{1j}	\overline{PR}_{2j}	\overline{PR}_{3j}					
1.411E-07	3.105E-06	6.076E-05					

$\left(\begin{matrix} PR_{1j} - \overline{PR}_{1j} \\ \times (RT_j - \overline{RT}_j) \end{matrix} \right)$	$\left(\begin{matrix} PR_{2j} - \overline{PR}_{2j} \\ \times (RT_j - \overline{RT}_j) \end{matrix} \right)$	$\left(\begin{matrix} PR_{3j} - \overline{PR}_{3j} \\ \times (RT_j - \overline{RT}_j) \end{matrix} \right)$	$\left(\begin{matrix} PR_{1j} - \overline{PR}_{1j} \end{matrix} \right)^2$	$\left(\begin{matrix} PR_{2j} - \overline{PR}_{2j} \end{matrix} \right)^2$	$\left(\begin{matrix} PR_{3j} - \overline{PR}_{3j} \end{matrix} \right)^2$	$\left(\begin{matrix} RT_j - \overline{RT}_j \end{matrix} \right)^2$
-0.7291	1.1096	42.9837	0.0434	0.1005	150.8241	12.2500
1.3378	-0.7313	-18.9857	0.2864	0.0856	57.6734	6.2500
0.8369	-0.4171	2.7489	0.3113	0.0773	3.3583	2.2500
-0.0801	-0.2093	-3.6208	0.0257	0.1752	52.4418	0.2500
0.0942	-0.2539	-3.2421	0.0355	0.2579	42.0459	0.2500
0.3526	0.5495	10.3640	0.0552	0.1342	47.7390	2.2500
0.7529	-1.3265	-2.8684	0.0907	0.2815	1.3164	6.2500
0.0000	0.0000	-0.0002	0.0000	0.0000	0.0000	12.2500
Jumlah						
2.5651	-1.279	27.3792	0.8481	1.1122	355.3989	42

$$r_{RT,PR_1} = \frac{\sum_{j=1}^r (PR_{1j} - \overline{PR}_{1j})(RT_j - \overline{RT}_j)}{\sqrt{\sum_{j=1}^r (PR_{1j} - \overline{PR}_{1j})^2} \sqrt{\sum_{j=1}^r (RT_j - \overline{RT}_j)^2}} = \frac{2.5651}{\sqrt{0.8481 \times 42}} = 0.42978$$

$$r_{RT,PR_3} = \frac{\sum_{j=1}^r (PR_{3j} - \overline{PR}_{3j})(RT_j - \overline{RT}_j)}{\sqrt{\sum_{j=1}^r (PR_{3j} - \overline{PR}_{3j})^2} \sqrt{\sum_{j=1}^r (RT_j - \overline{RT}_j)^2}} = \frac{27.3792}{\sqrt{355.3989 \times 42}} = 0.22410$$

$$r_{RT,PR_2} = \frac{\sum_{j=1}^r (PR_{2j} - \overline{PR}_{2j})(RT_j - \overline{RT}_j)}{\sqrt{\sum_{j=1}^r (PR_{2j} - \overline{PR}_{2j})^2} \sqrt{\sum_{j=1}^r (RT_j - \overline{RT}_j)^2}} = \frac{-1.279}{\sqrt{1.1122 \times 42}} = -0.18713$$

Output SAS

```

Obs    T    d    x1    x2    x3    Rx1    Rx2    Rx3
1    428    1    1    0    50    0.18837    -0.50784    -6.4843
2    275    1    0    1    55    -0.55795    0.27806    -1.8325
3    262    0    1    0    55    .    .    .
4    183    1    1    0    30    0.20832    -0.31703    -12.2813
5    259    1    0    1    65    -0.53512    0.29254    7.5943
6    714    1    1    0    55    0.30114    -0.53061    -1.1473
7    438    1    1    1    65    0.23504    0.36635    6.9094
8    796    0    1    1    60    .    .    .
9    892    1    0    0    50    0.00000    0.00000    0.0000
10   393    1    1    1    65    0.16019    0.41853    7.2417

The SAS System                                09:07 Monday, June 28, 2015    4

Obs    T    d    x1    x2    x3    Rx1    Rx2    Rx3    timerank
1    428    1    1    0    50    0.18837    -0.50784    -6.4843    5
2    275    1    0    1    55    -0.55795    0.27806    -1.8325    3
3    183    1    1    0    30    0.20832    -0.31703    -12.2813    1
4    259    1    0    1    65    -0.53512    0.29254    7.5943    2
5    714    1    1    0    55    0.30114    -0.53061    -1.1473    7
6    438    1    1    1    65    0.23504    0.36635    6.9094    6
7    892    1    0    0    50    0.00000    0.00000    0.0000    8
8    393    1    1    1    65    0.16019    0.41853    7.2417    4

The SAS System                                09:07 Monday, June 28, 2015    5

                                The CORR Procedure
1 With Variables:    timerank
3   Variables:      Rx1    Rx2    Rx3

Pearson Correlation Coefficients, N = 8
Prob > |r| under H0: Rho=0

Rx1      Rx2      Rx3
timerank 0.42978  -0.18713  0.224
Rank for Variable T    0.2879  0.6572  0.593

```

BIODATA PENULIS



Penulis yang bernama lengkap Kurnia Dwi Inayati dilahirkan di Jombang, 26 April 1993 sebagai anak kedua dari pasangan Abdul Rahman dan Umi As'idah. Penulis tumbuh dan dibesarkan di sebuah kota kecil bernama Jombang. Masa pendidikan yang ditempuh berawal dari MI Miftahul Ulum Pacar Peluk, MTsN Denanyar Jombang, MAN Denanyar Jombang, dan pada tahun 2011, penulis diberi kesempatan untuk melanjutkan pendidikan perguruan tinggi di Jurusan Statistika, Institut Teknologi

Sepuluh Nopember (ITS) Surabaya melalui jalur SNMPTN undangan.

Selama berkuliah, selain mendalami ilmu statistika penulis juga mendapatkan banyak pengalaman non akademis yang diperoleh dari pelatihan, organisasi, dan kepanitiaan dilingkup jurusan, fakultas, dan institut. Sebagai contoh, Di lingkup jurusan, pada tahun 2012 penulis menjadi peserta LKMM-TD Himasta ITS. Pada tahun 2013, penulis termasuk dalam kepanitiaan Pekan Raya Statistika (PRS) 2013 dan menjadi bendahara Data Analyze Competition (DAC). Selanjutnya penulis menjadi staff departemen Tablighul Islam FORSIS ITS periode 1433 H-1434 H.

Di lingkup fakultas, penulis mengikuti LKMM Pra-TD FMIPA ITS pada tahun 2011, kemudian tahun 2012, penulis menjadi panitia dalam acara Integralistic Generation of FMIPA (Intern). Dan dilingkup institut, pada tahun 2012 penulis menjadi anggota UKM Cinta Rebana (CR), kemudian pada tahun 2013-2014, penulis menjadi staff departemen dalam negeri (DAGRI). apabila pembaca ingin memberi kritik dan saran serta diskusi lebih lanjut mengenai Tugas Akhir ini, dapat diakses melalui rania.statistika@gmail.com.